

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nintedanib Viatris 100 mg μαλακά καψάκια

Nintedanib Viatris 150 mg μαλακά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Nintedanib Viatris 100 mg μαλακά καψάκια

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει εσυλική νιντεδανίμπη ισοδύναμη με 100 mg νιντεδανίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε μαλακό καψάκιο 100 mg περιέχει 1,2 mg λεκιθίνη σόγιας.

Nintedanib Viatris 150 mg μαλακά καψάκια

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει εσυλική νιντεδανίμπη ισοδύναμη με 150 mg νιντεδανίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε μαλακό καψάκιο 150 mg περιέχει 1,8 mg λεκιθίνη σόγιας.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μαλακό καψάκιο (καψάκιο).

Nintedanib Viatris 100 mg μαλακά καψάκια

Τα μαλακά καψάκια Nintedanib Viatris 100 mg είναι ροδακινί χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης, με τυπωμένη την ένδειξη «JF1» και διαστάσεις περίπου 16 mm x 6 mm.

Nintedanib Viatris 150 mg μαλακά καψάκια

Τα μαλακά καψάκια Nintedanib Viatris 150 mg είναι καφέ χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης, με τυπωμένη την ένδειξη «JF2» και διαστάσεις περίπου 18 mm x 7 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Nintedanib Viatris ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF).

Το Nintedanib Viatris ενδείκνυται επίσης σε ενήλικες για τη θεραπεία άλλων χρόνιων ινωτικών διάμεσων πνευμονοπαθειών (ILDs) με προοδευτικό φαινότυπο (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Nintedanib Viatris ενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών για την αντιμετώπιση κλινικά σημαντικών, προοδευτικών ινωτικών διάμεσων πνευμονοπαθειών (ILDs) (βλ. παράγραφο 4.2. και 5.1).

Το Nintedanib Viatris ενδείκνυται σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω για τη θεραπεία διάμεσων πνευμονοπάθειας σχετιζόμενης με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες: Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση των νόσων για τις οποίες είναι εγκεκριμένη η νιντεδανίμπη.

Παιδιατρικοί ασθενείς: Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά μόνο μετά τη συμμετοχή μιας διεπιστημονικής ομάδας (ιατροί, ακτινολόγοι, παθολογοανατόμοι) με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία των ινωτικών διάμεσων πνευμονοπαθειών (ILDs).

Δοσολογία

Ενήλικες

- *Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF)*
- *Άλλες χρόνιες ινωτικές διάμεσες πνευμονοπάθειες (ILDs) με προοδευτικό φαινότυπο*
- *Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD)*

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg νιντεδανίμπης δύο φορές την ημέρα που χορηγούνται με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών. Η δόση 100 mg δύο φορές την ημέρα συνιστάται για χρήση μόνο σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη δόση των 150 mg δύο φορές την ημέρα.

Εάν παραλειφθεί μία δόση, η χορήγηση πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη προγραμματισμένη ώρα στη συνιστώμενη δόση. Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει συμπληρωματική δόση. Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας δόσης των 300 mg.

Προσαρμογές της δόσης

Επιπρόσθετα με τη συμπτωματική αγωγή εάν εφαρμόζεται, η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών της νιντεδανίμπης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8) θα μπορούσε να περιλαμβάνει μείωση της δόσης και προσωρινή διακοπή της θεραπείας έως ότου η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε επίπεδα που επιτρέπουν τη συνέχιση της θεραπείας. Η θεραπεία με νιντεδανίμπη μπορεί να συνεχιστεί στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες ασθενείς) ή σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες ασθενείς). Εάν ένας ενήλικας ασθενής δεν ανέχεται 100 mg δύο φορές την ημέρα, η θεραπεία με νιντεδανίμπη πρέπει να διακόπτεται μόνιμα.

Εάν η διάρροια, η ναυτία και/ή ο έμετος επιμένουν παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (συμπεριλαμβανομένης αντιεμετικής θεραπείας), ενδέχεται να χρειαστεί μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες ασθενείς) ή στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες ασθενείς). Σε περίπτωση εμμένουσας σοβαρής διάρροιας, ναυτίας και/ή εμέτου παρά τη συμπτωματική αγωγή, η θεραπεία με νιντεδανίμπη πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση προσωρινής διακοπής λόγω αύξησης της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) $> 3 \times$ ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), όταν οι τρανσαμινάσες επιστρέψουν στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με νιντεδανίμπη μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες ασθενείς), η οποία ακολούθως μπορεί να αυξηθεί στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες ασθενείς) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Για τις κατάλληλες μεθόδους μείωσης της δόσης ως προς τη διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών στον παιδιατρικό πληθυσμό, βλ. Πίνακα 1.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 6 έως 17 ετών

- *Θεραπεία κλινικά σημαντικών, προοδευτικών ινωτικών διάμεσων πνευμονοπαθειών (ILDs)*
- *Θεραπεία διάμεσης πνευμονοπάθειας σχετιζόμενης με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD)*

Η ανάπτυξη πρέπει να παρακολουθείται τακτικά και συνιστάται η αξιολόγηση της μεταβολής της επιφυσιικής αυξητικής πλάκας μέσω ετήσιας απεικόνισης των οστών σε ασθενείς με ανοικτές επιφύσεις. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά σημεία αναπτυξιακής δυσλειτουργίας ή αλλοιώσεις των επιφυσιικών αυξητικών πλακών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πρέπει να διενεργείται τακτικά στοματική οδοντιατρική εξέταση τουλάχιστον κάθε 6 μήνες μέχρι να ολοκληρωθεί η ανάπτυξη της οδοντοφυΐας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η συνιστώμενη δόση νιντεδανίμπης για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών προσδιορίζεται βάσει σωματικού βάρους αυτών και χορηγείται δύο φορές την ημέρα, με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών (βλ. Πίνακα 1). Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την διακύμανση του σωματικού βάρους καθώς προχωρά η θεραπεία.

Πίνακας 1: Δόση νιντεδανίμπης και σύσταση μειωμένης δόσης σε χιλιοστόγραμμα (mg) ανά σωματικό βάρος σε χιλόγραμμα (kg) για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών

Εύρος βάρους	Δόση νιντεδανίμπης	Μειωμένη δόση νιντεδανίμπης *
13,5 ^{**} -22,9 kg	50 mg (δύο καψάκια των 25 mg [#]) δύο φορές την ημέρα	25 mg [#] (ένα καψάκιο των 25 mg [#]) δύο φορές την ημέρα
23,0-33,4 kg	75 mg (τρία καψάκια των 25 mg [#]) δύο φορές την ημέρα	50 mg (δύο καψάκια των 25 mg [#]) δύο φορές την ημέρα
33,5-57,4 kg	100 mg (ένα καψάκιο των 100 mg ή τέσσερα καψάκια των 25 mg [#]) δύο φορές την ημέρα	75 mg (τρία καψάκια των 25 mg [#]) δύο φορές την ημέρα
57,5 kg και άνω	150 mg (ένα καψάκιο των 150 mg ή έξι καψάκια των 25 mg [#]) δύο φορές την ημέρα	100 mg (ένα καψάκιο των 100 mg ή τέσσερα καψάκια των 25 mg [#]) δύο φορές την ημέρα
*Μειωμένη δόση συνιστάται σε παιδιά και εφήβους με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh A) και για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών στον παιδιατρικό πληθυσμό. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου, βλ. παραπάνω.		
**Βάρος κάτω των 13,5 kg: Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάσει μείωση βάρους κάτω των 13,5 kg.		

[#]Το Nintedanib Viatris διατίθεται μόνο σε μαλακά καψάκια των 100 mg και των 150 mg. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατή η χορήγηση του Nintedanib Viatris σε παιδιατρικούς ασθενείς για τους οποίους απαιτείται δόση μικρότερη από μια πλήρη δόση των 100 mg. Εάν απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα προϊόντα νιντεδανίμπης που προσφέρουν αυτή την επιλογή.

Ειδικόι πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εκ των προτέρων σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών μπορεί να είναι πιθανότερο να χρειαστούν μείωση της δόσης για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική της νιντεδανίμπης δεν έχουν μελετηθεί σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ενήλικες ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh A), η συνιστώμενη δόση νιντεδανίμπης είναι 100 mg δύο φορές την ημέρα, χορηγούμενα σε μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh A), συνιστάται μειωμένη δόση έναρξης (βλ. Πίνακα 1). Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έκπτωση της

ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh A) πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή μόνιμης διακοπής της θεραπείας για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νιντεδανίμπης δεν έχουν μελετηθεί σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ταξινομημένη ως Child Pugh B και C. Η θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με μέτρια (Child Pugh B) και σοβαρή (Child Pugh C) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας με νιντεδανίμπη, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νιντεδανίμπης δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών. Συνεπώς, η αντιμετώπιση παιδιών ηλικίας κάτω των 6 ετών με νιντεδανίμπη δεν συνιστάται. Η νιντεδανίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βάρος κάτω των 13,5 kg και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Το Nintedanib Viatris προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το γεύμα, να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δεν πρέπει να μασώνται. Το καψάκιο δεν πρέπει να ανοίγεται ή να συνθλίβεται (βλ. παράγραφο 6.6).

Τα καψάκια Nintedanib Viatris μπορούν να λαμβάνονται με μια μικρή ποσότητα (ένα κουταλάκι του γλυκού) μαλακής τροφής κρύας ή σε θερμοκρασία δωματίου, όπως πουρέ μήλου ή κρέμα σοκολάτας, και πρέπει να καταπίνονται αμάσητα αμέσως, για να διασφαλιστεί ότι το καψάκιο θα παραμείνει άθικτο.

4.3 Αντενδείξεις

- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6)
- Υπερευαισθησία στη νιντεδανίμπη, τα φυστίκια ή τη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λεκιθίνη σόγιας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γαστρεντερικές διαταραχές

Διάρροια

Στις κλινικές δοκιμές, η διάρροια ήταν η συχνότερα αναφερόμενη γαστρεντερική ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς, η ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και εμφανίστηκε εντός των πρώτων 3 μηνών θεραπείας.

Σοβαρές περιπτώσεις διάρροιας που οδήγησαν σε αφυδάτωση και διαταραχές των ηλεκτρολυτών έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Με τα πρώτα κλινικά σημεία, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται με επαρκή ενυδάτωση και αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά σκευάσματα, π.χ. λοπεραμίδη, και ενδέχεται να χρειαστούν μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία με νιντεδανίμπη μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση ή στην πλήρη δόση (βλ. παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση εμμένουσας σοβαρής διάρροιας παρά τη συμπτωματική αγωγή, η θεραπεία με νιντεδανίμπη πρέπει να διακόπτεται.

Ναυτία και έμετος

Η ναυτία και ο έμετος ήταν συχνά αναφερόμενες γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς με ναυτία και έμετο, το επεισόδιο ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Στις κλινικές δοκιμές, η ναυτία οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της νιντεδανίμπης σε έως και 2,1% των ασθενών και ο έμετος οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της νιντεδανίμπης σε έως και 1,4% των ασθενών.

Εάν τα συμπτώματα επιμένουν παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (συμπεριλαμβανομένης της αντιεμετικής θεραπείας), ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση ή στην πλήρη δόση (βλ. παράγραφο 4.2 Προσαρμογές της δόσης). Σε περίπτωση σοβαρών συμπτωμάτων που επιμένουν, η θεραπεία με νιντεδανίμη πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

Ηπατική λειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νιντεδανίμης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια (Child Pugh B) ή σοβαρή (Child Pugh C) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με νιντεδανίμη δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2). Βάσει της αυξημένης έκθεσης, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να αυξηθεί σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh A). Οι ενήλικες ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh A) πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με μειωμένη δόση νιντεδανίμης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Περιπτώσεις ηπατικής βλάβης επαγόμενης από φάρμακο έχουν παρατηρηθεί με τη θεραπεία με νιντεδανίμη, συμπεριλαμβανομένης βαριάς ηπατικής βλάβης με θανατηφόρο έκβαση. Η πλειονότητα των ηπατικών συμβάντων εμφανίζονται εντός των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Συνεπώς, τα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών και χολερυθρίνης πρέπει να διερευνώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με νιντεδανίμη. Οι ασθενείς πρέπει στη συνέχεια να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια των επόμενων δύο μηνών θεραπείας και περιοδικά εφεξής, π.χ. σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς ή όπως ενδείκνυται κλινικά.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση του αίματος (ALKP), γάμμα γλουταμυλ-τρανσφεράση (GGT), βλ. παράγραφο 4.8) και της χολερυθρίνης ήταν αναστρέψιμες με τη μείωση της δόσης ή την προσωρινή διακοπή. Εάν παρατηρηθεί αύξηση των τρανσαμινασών (AST ή ALT) $> 3 \times \text{ULN}$, συνιστάται μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας με νιντεδανίμη και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Όταν οι τρανσαμινάσες επιστρέψουν στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με νιντεδανίμη μπορεί να συνεχιστεί στην πλήρη δόση ή να ξεκινήσει εκ νέου σε μειωμένη δόση, που μπορεί ακολούθως να αυξηθεί στην πλήρη δόση (βλ. παράγραφο 4.2 Προσαρμογές της δόσης). Εάν οποιαδήποτε αύξηση στις ηπατικές δοκιμασίες σχετίζεται με κλινικά σημεία ή συμπτώματα ηπατικής βλάβης, π.χ. ίκτερο, η θεραπεία με νιντεδανίμη πρέπει να διακόπτεται μόνιμα. Πρέπει να διερευνώνται εναλλακτικές αιτίες αύξησης των ηπατικών ενζύμων.

Οι ενήλικες ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος ($< 65 \text{ kg}$), οι ασθενείς της Ασιατικής φυλής και οι γυναίκες έχουν υψηλότερο κίνδυνο αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων. Η έκθεση στη νιντεδανίμη αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία του ασθενούς, το οποίο ενδέχεται επίσης να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Νεφρική λειτουργία

Περιστατικά νεφρικής δυσλειτουργίας/ανεπάρκειας, σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση, έχουν αναφερθεί με τη χρήση νιντεδανίμης (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νιντεδανίμη, με ιδιαίτερη προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία/ανεπάρκεια. Σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας/ανεπάρκειας, πρέπει να εξετάζονται προσαρμογές της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Αιμορραγία

Η αναστολή του υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR) μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Οι ασθενείς με γνωστό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κληρονομική προδιάθεση για αιμορραγία ή των ασθενών που ελάμβαναν πλήρη δόση αντιπηκτικής αγωγής, δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές δοκιμές. Μη σοβαρά και σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα, ορισμένα εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί στο διάστημα μετά την κυκλοφορία στην αγορά (συμπεριλαμβανομένων ασθενών που είτε λάμβαναν αντιπηκτική θεραπεία ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αιμορραγία είτε όχι). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με νιντεδανίμη μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου.

Αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα

Οι ασθενείς με ιστορικό πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είχαν αποκλεισθεί από τις κλινικές δοκιμές. Στις κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς, αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια αναφέρθηκαν όχι συχνά (νιντεδανίμη 2,5% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,7% για την INPULSIS, νιντεδανίμη 0,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,9% για την INBUILD, νιντεδανίμη 0,7% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,7% για τη SENCIS). Στις δοκιμές INPULSIS, ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών εμφάνισε έμφραγμα του μυοκαρδίου στην ομάδα της νιντεδανίμης (1,6%) συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,5%), ενώ τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονταν με ισχαιμική καρδιακή νόσο ήταν εξισορροπημένα μεταξύ των ομάδων της νιντεδανίμης και του εικονικού φαρμάκου. Στη δοκιμή INBUILD, έμφραγμα του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε σε χαμηλή συχνότητα: νιντεδανίμη 0,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,9%. Στη δοκιμή SENCIS, έμφραγμα του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε σε χαμηλή συχνότητα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,7%) και δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα της νιντεδανίμης.

Κατά τη θεραπεία ασθενών με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένης γνωστής στεφανιαίας νόσου, απαιτείται προσοχή. Σε ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας.

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων της οδού VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με νιντεδανίμη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Στις κλινικές δοκιμές δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς υπό θεραπεία με νιντεδανίμη. Λόγω του μηχανισμού δράσης της νιντεδανίμης, οι ασθενείς θα μπορούσαν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβάντων.

Διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα και ισχαιμική κολίτιδα

Στις κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς, η συχνότητα των ασθενών με διάτρηση ήταν έως και 0,3% και στις δύο ομάδες θεραπείας. Λόγω του μηχανισμού δράσης της νιντεδανίμης, οι ασθενείς θα μπορούσαν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα. Περιστατικά διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα και περιστατικά ισχαιμικής κολίτιδας, ορισμένα από τα οποία ήταν θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί στο διάστημα μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα, προηγούμενο ιστορικό πεπτικού έλκους, εκκολωματική νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή ή ΜΣΑΦ. Η θεραπεία με νιντεδανίμη πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά από επέμβαση στην κοιλιακή χώρα. Σε ασθενείς που εμφανίζουν διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή ισχαιμική κολίτιδα, η θεραπεία με νιντεδανίμη πρέπει να διακόπτεται μόνιμα. Κατ' εξαίρεση, η νιντεδανίμη μπορεί να συνεχιστεί μετά την πλήρη υποχώρηση της ισχαιμικής κολίτιδας και προσεκτική αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς και άλλων παραγόντων κινδύνου.

Πρωτεΐνουρία νεφρωσικού τύπου και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Πολύ λίγες περιπτώσεις πρωτεΐνουρίας νεφρωσικού τύπου με ή χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα ιστολογικά ευρήματα σε μεμονωμένες περιπτώσεις ήταν συμβατά με πειραματική μικροαγγειοπάθεια με ή χωρίς νεφρικούς θρόμβους. Υποστροφή των συμπτωμάτων έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή της νιντεδανίμπης, με υπολειμματική πρωτεΐνουρία σε ορισμένες περιπτώσεις. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα νεφρωσικού συνδρόμου.

Οι αναστολές της οδού VEGF έχουν συσχετιστεί με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA), συμπεριλαμβανομένων πολύ λίγων αναφορών περιπτώσεων για τη νιντεδανίμπη. Εάν εμφανιστούν εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα σχετιζόμενα με TMA σε ασθενή που λαμβάνει νιντεδανίμπη, η θεραπεία με νιντεδανίμπη πρέπει να διακοπεί και να ολοκληρωθεί διεξοδική αξιολόγηση για TMA.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Ορισμένες περιπτώσεις συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Το PRES είναι μία νευρολογική διαταραχή (η οποία επιβεβαιώνεται με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού) που μπορεί να εκδηλωθεί με κεφαλαλγία, υπέρταση, διαταραχές της όρασης, επιληπτική κρίση, λήθαργο, σύγχυση και άλλα οφθαλμολογικά και νευρολογικά συμπτώματα, και μπορεί να είναι θανατηφόρος. Το PRES έχει αναφερθεί με άλλους αναστολές του VEGF. Εάν πιθανολογείται PRES, η θεραπεία με νιντεδανίμπη πρέπει να διακοπεί. Η επανέναρξη της θεραπείας με νιντεδανίμπη σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως παρουσιάσει PRES δεν είναι γνωστή και πρέπει να επαφίεται στη σύσταση του ιατρού.

Υπέρταση

Η χορήγηση νιντεδανίμπης μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση. Η συστηματική αρτηριακή πίεση πρέπει να μετρείται περιοδικά και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Πνευμονική υπέρταση

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση νιντεδανίμπης σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση είναι περιορισμένα. Ασθενείς με σημαντικού βαθμού πνευμονική υπέρταση (καρδιακό δείκτη ≤ 2 l/min/m² ή παρεντερική εποπρόστενση/τρεπρόστινιλη ή σοβαρή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια) είχαν αποκλειστεί από τις δοκιμές INBUILD και SENSICIS.

Η νιντεδανίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική υπέρταση. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια πνευμονική υπέρταση συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση.

Επιπλοκή επούλωσης τραύματος

Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα διαταραχής της επούλωσης τραύματος στις κλινικές δοκιμές. Με βάση τον μηχανισμό δράσης, η νιντεδανίμπη ενδέχεται να επηρεάσει την επούλωση τραύματος. Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για την επίδραση της νιντεδανίμπης στην επούλωση τραύματος. Η θεραπεία με νιντεδανίμπη πρέπει επομένως να ξεκινά μόνο ή – στην περίπτωση περιεγχειρητικής διακοπής – να συνεχίζεται στη βάση της κλινικής εκτίμησης της ικανοποιητικής επούλωσης του τραύματος.

Συγχορήγηση με πιρφενιδόνη

Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση νιντεδανίμπης με πιρφενιδόνη διερευνήθηκε σε ασθενείς με IPF. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, δεν υπάρχουν ενδείξεις σχετικής αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων ως προς τη φαρμακοκινητική μεταξύ της νιντεδανίμπης και της πιρφενιδόνης όταν χορηγούνται σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 5.2). Δεδομένης της ομοιότητας στο

προφύλ ασφάλειας και για τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα, μπορεί να αναμένονται αθροιστικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων γαστρεντερικών και ηπατικών ανεπιθύμητων συμβάντων. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της ταυτόχρονης θεραπείας με πιρφενιδόνη δεν έχει τεκμηριωθεί.

Επίδραση στο διάστημα QT

Δεν παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT για τη νιντεδανίμη στο πρόγραμμα κλινικής δοκιμής (Παράγραφος 5.1). Επειδή μερικοί άλλοι αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης είναι γνωστό ότι ασκούν επίδραση στο QT, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση νιντεδανίμης σε ασθενείς που ενδέχεται να εμφανίσουν παράταση του QTc.

Αλλεργική αντίδραση

Το Nintedanib Viatris περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Τα διαιτητικά προϊόντα σόγιας είναι γνωστό ότι προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης σοβαρής αναφυλαξίας, σε άτομα με αλλεργία στη σόγια (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς με γνωστή αλλεργία στην πρωτεΐνη των φυσιτικών ενέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αντιδράσεων στα παρασκευάσματα σόγιας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση νιντεδανίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς περιορίζονται σε ένα μικρό υποσύνολο ινωτικών διάμεσων πνευμονοπαθειών (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτό το υποσύνολο δεν καλύπτει όλες τις αιτιολογίες που σχετίζονται με την προοδευτική ινωτική διάμεση πνευμονοπάθεια σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Υπάρχει μεγαλύτερη αβεβαιότητα όσον αφορά τον βαθμό του θεραπευτικού οφέλους στους παιδιατρικούς ασθενείς απ' ό,τι στους ενήλικες.

Οι παραπάνω προφυλάξεις για τους ενήλικες ασθενείς πρέπει επίσης να ακολουθούνται και για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Για τις κατάλληλες μεθόδους μείωσης της δόσης στον παιδιατρικό πληθυσμό, βλ. Πίνακα 1.

Οι ιδιαιτερότητες για τον παιδιατρικό πληθυσμό περιγράφονται λεπτομερώς παρακάτω:

Ανάπτυξη και αύξηση των οστών

Αναστρέψιμες αλλοιώσεις της επιφυσιακής αυξητικής πλάκας παρατηρήθηκαν στις προκλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.3). Στην παιδιατρική κλινική δοκιμή, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στον ρυθμό ανάπτυξης κατά τη διάρκεια λήψης νιντεδανίμης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η ανάπτυξη πρέπει να παρακολουθείται τακτικά και συνιστάται η αξιολόγηση της μεταβολής της επιφυσιακής αυξητικής πλάκας μέσω ετήσιας απεικόνισης των οστών σε ασθενείς με ανοικτές επιφύσεις. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά σημεία αναπτυξιακής δυσλειτουργίας ή αλλοιώσεις των επιφυσιακών αυξητικών πλακών.

Διαταραχές της ανάπτυξης των οδόντων

Διαταραχές της ανάπτυξης των οδόντων παρατηρήθηκαν στις προκλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.3). Στην παιδιατρική κλινική δοκιμή, ο κίνδυνος διαταραχών της ανάπτυξης των οδόντων δεν επιβεβαιώθηκε.

Ως προληπτικό μέτρο, πρέπει να διενεργείται τακτικά στοματική οδοντιατρική εξέταση τουλάχιστον κάθε 6 μήνες μέχρι να ολοκληρωθεί η ανάπτυξη της οδοντοφυΐας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp)

Η νιντεδανίμπη είναι ένα υπόστρωμα της P-gp (βλ. παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση με τον ισχυρό αναστολέα της P-gp κετοконаζόλη αύξησε την έκθεση στη νιντεδανίμπη κατά 1,61 φορές με βάση την AUC και 1,83 φορές με βάση τη C_{max} σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων με τον ισχυρό επαγωγέα της P-gp ριφαμπικίνη, η έκθεση στη νιντεδανίμπη μειώθηκε κατά 50,3% με βάση την AUC και κατά 60,3% με βάση τη C_{max} κατά τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο νιντεδανίμπης. Σε συγχορήγηση με νιντεδανίμπη, οι ισχυροί αναστολείς της P-gp (π.χ. κετοконаζόλη, ερυθρομυκίνη ή κυκλοσπορίνη) ενδέχεται να αυξήσουν την έκθεση στη νιντεδανίμπη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανοχή στη νιντεδανίμπη. Η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτεί προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με νιντεδανίμπη (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ισχυροί επαγωγείς της P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοϋίνη και St. John's Wort) ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση στη νιντεδανίμπη. Πρέπει να εξετάζεται η επιλογή ενός εναλλακτικού ταυτόχρονου φαρμακευτικού προϊόντος με καμία ή ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής της P-gp.

Ένζυμα κυτοχρώματος (CYP)

Μόνο ένας μικρός βαθμός του βιομετασχηματισμού της νιντεδανίμπης αποτελείται από οδούς CYP. Η νιντεδανίμπη και οι μεταβολίτες της, το τμήμα ελεύθερου οξέος BIBF 1202 και το γλυκουρονίδιο αυτού BIBF 1202 γλυκουρονίδιο, δεν ανέστειλαν ούτε προκάλεσαν επαγωγή των ενζύμων CYP σε προκλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2). Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με τη νιντεδανίμπη στη βάση του μεταβολισμού CYP θεωρείται επομένως μικρή.

Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση νιντεδανίμπης με από στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική των από στόματος ορμονικών αντισυλληπτικών σε σχετικό βαθμό (βλ. παράγραφο 5.2).

Η συγχορήγηση νιντεδανίμπης με βοσεντάνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της νιντεδανίμπης (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη

Η νιντεδανίμπη ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με νιντεδανίμπη να αποφεύγουν την κύηση κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας και να χρησιμοποιούν μεθόδους αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη, τη διάρκεια και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση νιντεδανίμπης. Η νιντεδανίμπη δεν επηρεάζει σχετικά την έκθεση πλάσματος της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης (βλ. παράγραφο 5.2). Η αποτελεσματικότητα των από στόματος ορμονικών αντισυλληπτικών ενδέχεται να μειωθεί από τον έμετο και/ή τη διάρροια ή άλλες καταστάσεις όπου μπορεί να επηρεαστεί η απορρόφηση. Πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες που παίρνουν από στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά οι οποίες παρουσιάζουν αυτές τις καταστάσεις, να χρησιμοποιούν ένα εναλλακτικό αντισυλληπτικό μέτρο υψηλής αποτελεσματικότητας.

Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της νιντεδανίμπης σε έγκυες γυναίκες, αλλά προκλινικές μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα αυτής της δραστικής ουσίας (βλ. παράγραφο 5.3). Επειδή η νιντεδανίμπη ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο και στον άνθρωπο, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3), ενώ πριν από τη θεραπεία με νιντεδανίμπη, καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να γίνονται τεστ κύησης κατά περίπτωση.

Πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες ασθενείς να ενημερώνουν τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό τους εάν μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νιντεδανίμπη.

Εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει νιντεδανίμπη, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και η ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της νιντεδανίμπης και των μεταβολιτών της στο ανθρώπινο γάλα. Οι προκλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι μικρές ποσότητες νιντεδανίμπης και των μεταβολιτών της ($\leq 0,5\%$ της χορηγούμενης δόσης) απεκκρίθηκαν στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με νιντεδανίμπη.

Γονιμότητα

Σύμφωνα με προκλινικές έρευνες δεν υπάρχουν στοιχεία διαταραχής της ανδρικής γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Από μελέτες υποχρόνιας και χρόνιας τοξικότητας, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η γυναικεία γονιμότητα σε αρουραίους διαταράσσεται σε επίπεδο συστηματικής έκθεσης συγκρίσιμο με εκείνο της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο (MRHD) των 150 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η νιντεδανίμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νιντεδανίμπη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Στις κλινικές δοκιμές και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία στην αγορά, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη χρήση νιντεδανίμπης περιελάμβαναν διάρροια, ναυτία και έμετο, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, μείωση του βάρους και αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων. Για τη διαχείριση επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παράγραφο 4.4.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 2 παρέχει μια σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατηγορία συχνότητας χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου ανά κατηγορία συχνότητας

Κατηγορία/οργανικό σύστημα προτιμώμενος όρος	Συχνότητα		
	Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση	Άλλες χρόνιες ινωτικές ILDs με προοδευτικό φαινότυπο	Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος			
Θρομβοπενία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			
Σωματικό βάρος μειωμένο	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Μειωμένη όρεξη	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Αφυδάτωση	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας	Μη γνωστής συχνότητας	Μη γνωστής συχνότητας	Μη γνωστής συχνότητας
Καρδιακές διαταραχές			
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Αγγειακές διαταραχές			
Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπέρταση	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Ανευρύσματα και αρτηριακός διαχωρισμός	Μη γνωστής συχνότητας	Μη γνωστής συχνότητας	Μη γνωστής συχνότητας
Γαστρεντερικές διαταραχές			
Διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Έμετος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Κολίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές			
Ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αυξημένη γάμμα γλουταμυλ- τρανσφεράση (GGT)	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση του αίματος (ALKP)	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Εξάνθημα	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας

Κατηγορία/οργανικό σύστημα προτιμώμενος όρος	Συχνότητα		
	Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση	Άλλες χρόνιες ινωτικές ILDs με προοδευτικό φαινότυπο	Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)	Μη γνωστής συχνότητας	Μη γνωστής συχνότητας	Όχι συχνές
Πρωτεϊνουρία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διάρροια

Στις κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1), η διάρροια ήταν το συχνότερα αναφερόμενο συμβάν από το γαστρεντερικό που αναφέρθηκε. Στους περισσότερους ασθενείς, το συμβάν ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Πάνω από τα δύο τρίτα των ασθενών που εμφάνισαν διάρροια ανέφεραν την πρώτη εκδήλωση αυτής ήδη κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας. Στους περισσότερους ασθενείς, τα συμβάντα αντιμετωπίστηκαν με αντιδιαρροϊκή αγωγή, μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Μια επισκόπηση των συμβάντων διάρροιας που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές παρατίθεται στον Πίνακα 3:

Πίνακας 3: Διάρροια στις κλινικές δοκιμές σε διάστημα 52 εβδομάδων

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη
Διάρροια	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Σοβαρή διάρροια	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης της νιντεδανίμπης	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της νιντεδανίμπης	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Στις δοκιμές INPULSIS, αύξηση των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.4) αναφέρθηκε σε 13,6% έναντι 2,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νιντεδανίμπη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στη δοκιμή INBUILD, αύξηση των ηπατικών ενζύμων αναφέρθηκε σε 22,6% έναντι 5,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νιντεδανίμπη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στη δοκιμή SENSCIS, αύξηση των ηπατικών ενζύμων αναφέρθηκε σε 13,2% έναντι 3,1% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νιντεδανίμπη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων ήταν αναστρέψιμες και δεν σχετίζονταν με κλινική εκδήλωση ηπατικής νόσου.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με ειδικούς πληθυσμούς, συνιστώμενα μέτρα και προσαρμογή της δοσολογίας σε περίπτωση διάρροιας και αύξησης των ηπατικών ενζύμων, ανατρέξτε επιπρόσθετα στις παραγράφους 4.4 και 4.2, αντίστοιχα.

Αιμορραγία

Στις κλινικές δοκιμές, η συχνότητα των ασθενών που εμφάνισαν αιμορραγία ήταν ελαφρώς υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμπη ή συγκρίσιμη μεταξύ των σκελών θεραπείας (νιντεδανίμπη 10,3% έναντι εικονικού φαρμάκου 7,8% για την INPULSIS, νιντεδανίμπη 11,1% έναντι εικονικού φαρμάκου 12,7% για την INBUILD, νιντεδανίμπη 11,1% έναντι εικονικού φαρμάκου 8,3% για τη SENSCIS). Η μη σοβαρή επίσταξη αντιπροσώπευε το πιο συχνά αναφερόμενο αιμορραγικό συμβάν. Σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα εμφανίστηκαν σε χαμηλή συχνότητα στις 2 ομάδες θεραπείας (νιντεδανίμπη 1,3% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,4% για την INPULSIS, νιντεδανίμπη 0,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,5% για την INBUILD, νιντεδανίμπη 1,4% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,7% για τη SENSCIS).

Τα αιμορραγικά συμβάντα μετά την κυκλοφορία στην αγορά συμπεριλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, το γαστρεντερικό, αναπνευστικό και κεντρικό νευρικό οργανικό σύστημα, με συχνότερο το γαστρεντερικό (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρωτεϊνουρία

Στις κλινικές δοκιμές, η συχνότητα των ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν πρωτεϊνουρία ήταν χαμηλή και συγκρίσιμη μεταξύ των σκελών θεραπείας (νιντεδανίμπη 0,8% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,5% για την INPULSIS, νιντεδανίμπη 1,5% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,8% για την INBUILD, νιντεδανίμπη 1,0% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,0% για τη SENSCIS). Δεν αναφέρθηκε νεφρωσικό σύνδρομο στις κλινικές δοκιμές. Πολύ λίγες περιπτώσεις πρωτεϊνουρίας νεφρωσικού τύπου με ή χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα ιστολογικά ευρήματα σε μεμονωμένες περιπτώσεις ήταν συμβατά με σπειραματική μικροαγγειοπάθεια με ή χωρίς νεφρικούς θρόμβους. Υποστροφή των συμπτωμάτων έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή της νιντεδανίμπης, με υπολειμματική πρωτεϊνουρία σε ορισμένες περιπτώσεις. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα νεφρωσικού συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας για τη νιντεδανίμπη σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Συνολικά 39 ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών έλαβαν θεραπεία σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 24 εβδομάδων, ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με νιντεδανίμπη ποικίλης διάρκειας (βλ. παράγραφο 5.1). Σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρείται σε ενήλικες ασθενείς με IPF, άλλες χρόνιες ινωτικές ILDs με προοδευτικό φαινότυπο και SSc-ILD, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη νιντεδανίμπη κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν διάρροια (38,5%), έμετος (26,9%), ναυτία (19,2%), κοιλιακό άλγος (19,2%) και κεφαλαλγία (11,5%).

Οι ηπατοχολικές διαταραχές που αναφέρθηκαν με τη νιντεδανίμπη κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν ηπατική βλάβη (3,8%) και αυξημένες τιμές δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (3,8%). Λόγω περιορισμένων δεδομένων, δεν είναι βέβαιο εάν ο κίνδυνος για ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο είναι παρόμοιος στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4).

Με βάση τα προκλινικά ευρήματα, η ανάπτυξη των οστών, η αύξηση και η ανάπτυξη των οδόντων παρακολούθηθηκαν ως πιθανοί κίνδυνοι στην παιδιατρική κλινική δοκιμή (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4 και 5.3).

Το ποσοστό ασθενών με παθολογικά ευρήματα της επιφυσιακής αυξητικής πλάκας που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το οποίο ήταν παρόμοιο στις ομάδες θεραπείας κατά την εβδομάδα 24 (7,7% και στις δύο ομάδες θεραπείας). Έως την εβδομάδα 52, το ποσοστό των ασθενών με παθολογικά ευρήματα ήταν νιντεδανίμπη/νιντεδανίμπη: 11,5% και εικονικό φάρμακο/νιντεδανίμπη: 15,4%.

Το ποσοστό ασθενών με παθολογικά ευρήματα οδοντιατρικής εξέτασης ή απεικόνισης που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το οποίο ήταν 46,2% στην ομάδα της νιντεδανίμπης και 38,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έως την εβδομάδα 24. Έως την εβδομάδα 52, το ποσοστό των ασθενών με παθολογικά ευρήματα ήταν νιντεδανίμπη/νιντεδανίμπη: 50,0% και εικονικό φάρμακο/νιντεδανίμπη: 46,2%.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς. Υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τον πιθανό αντίκτυπο στην ανάπτυξη, την ανάπτυξη των δοντιών, την εφηβεία και τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο ή θεραπεία για την υπερδοσολογία από νιντεδανίμπη. Δύο ασθενείς στο ογκολογικό πρόγραμμα έλαβαν υπερδοσολογία με ένα μέγιστο 600 mg δύο φορές την ημέρα έως και οχτώ ημέρες. Οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της νιντεδανίμπης, δηλ. αυξημένα ηπατικά ένζυμα και συμπτώματα από το γαστρεντερικό. Αμφότεροι οι ασθενείς ανάρρωσαν από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στις δοκιμές INPULSIS, ένας ασθενής εκτέθηκε κατά λάθος σε μια δόση 600 mg ημερησίως για ένα σύνολο 21 ημερών. Ένα μη σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (ρινοφαρυγγίτιδα) εμφανίστηκε και υποχώρησε κατά το διάστημα της χορήγησης λανθασμένης δόσης, χωρίς εκδήλωση άλλων αναφερόμενων συμβάντων. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και γενικά υποστηρικτικά μέτρα να ξεκινούν όπως χρειάζεται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX09

Μηχανισμός δράσης

Η νιντεδανίμπη είναι ένα μικρό μόριο, αναστολέας της κινάσης της τυροσίνης συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων του αυξητικού παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGFR) α και β, του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFR) 1-3 και των VEGFR 1-3. Επιπρόσθετα, η νιντεδανίμπη αναστέλλει τις κινάσες Lck (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης ειδική για τα λεμφοκύτταρα), Lyn (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης lyn), Src (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης πρωτο-ογκογονιδίου src) και CSF1R (υποδοχέας παράγοντα της διέγερσης αποικιών 1). Η νιντεδανίμπη δεσμεύεται ανταγωνιστικά στη θέση πρόσδεσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) αυτών των κινασών και εμποδίζει τις ακολοιθίες ενδοκυτταρικής μεταφοράς σημάτων, οι οποίες έχει καταδειχθεί ότι συμμετέχουν στην παθογένεση της αναδιαμόρφωσης του ινωτικού ιστού στις διάμεσες πνευμονοπάθειες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις *in vitro* μελέτες με χρήση ανθρώπινων κυττάρων, η νιντεδανίμπη έχει καταδειχθεί ότι αναστέλλει διαδικασίες που θεωρούνται ότι συμμετέχουν στην εκκίνηση της παθογένεσης της ίνωσης, στην απελευθέρωση προ-ινωτικών διαμεσολαβητών από μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και πόλωση των μακροφάγων σε εναλλακτικά ενεργοποιημένα μακροφάγα. Η νιντεδανίμπη έχει

καταδειχθεί ότι αναστέλλει θεμελιώδεις διεργασίες στην ίνωση οργάνων, στον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ινοβλαστών και στη μετατροπή στον ενεργό φαινότυπο των μυοϊνοβλαστών, καθώς και στην έκκριση της εξωκυττάριας ουσίας. Σε μελέτες σε ζώα σε πολλαπλά μοντέλα IPF, SSc/SSc-ILD, ILD σχετιζόμενης με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) και ίνωσης άλλων οργάνων, η νιντεδανίμη έχει δείξει αντιφλεγμονώδεις και αντι-ινωτικές δράσεις στον πνεύμονα, στο δέρμα, στην καρδιά, στον νεφρό και στο ήπαρ. Η νιντεδανίμη άσκησε επίσης αγγειακή δράση. Μείωσε την απόπτωση των δερματικών μικροαγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και εξασθένησε την πνευμονική αγγειακή αναδιαμόρφωση μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, το πάχος των πνευμονικών αγγειακών τοιχωμάτων και το ποσοστό των αποφραγμένων πνευμονικών αγγείων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF)

Η κλινική αποτελεσματικότητα της νιντεδανίμης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με IPF σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III με πανομοιότυπο σχεδιασμό (INPULSIS-1 (1199.32) και INPULSIS-2 (1199.34)). Οι ασθενείς με αρχική τιμή FVC < 50% της προβλεπόμενης ή με διαχυτική ικανότητα μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO με διόρθωση ως προς την αιμοσφαιρίνη) < 30% της προβλεπόμενης κατά την έναρξη αποκλείστηκαν από τις δοκιμές. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:2 σε θεραπεία με νιντεδανίμη 150 mg ή εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα για 52 εβδομάδες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FVC). Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή της συνολικής βαθμολογίας στο Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ) σε 52 εβδομάδες και ο χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της IPF.

Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC

Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (σε ml) ήταν σημαντικά μειωμένος σε ασθενείς που λάμβαναν νιντεδανίμη σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν σταθερό σε αμφοτέρους τις δοκιμές. Βλ. Πίνακα 4 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης.

Πίνακας 4: Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (ml) στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα τους – ομάδα που έλαβε θεραπεία

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	204	309	219	329	423	638
Ρυθμός ¹ (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου						
Διαφορά ¹		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
Τιμή p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

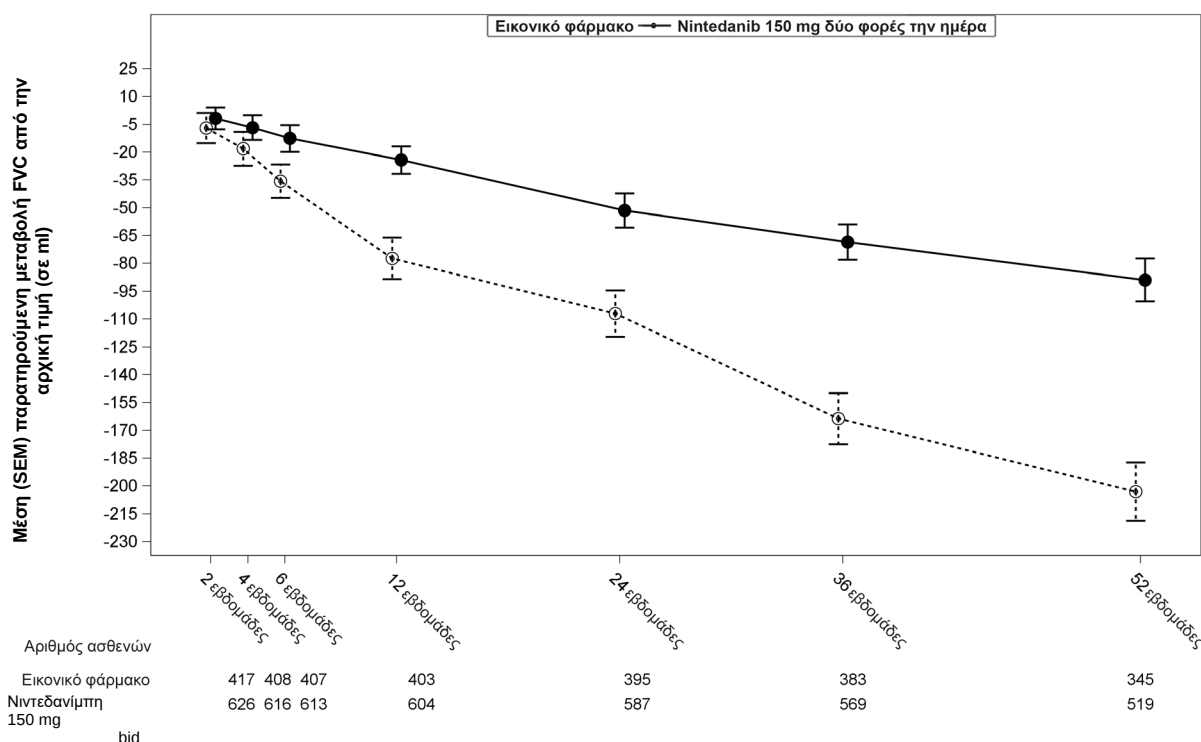
¹ Υπολογιζόμενη με βάση ένα μοντέλο τυχαίου συντελεστή παλινδρόμησης (random coefficient regression model).

CI: διάστημα εμπιστοσύνης

Σε μία ανάλυση ευαισθησίας με την παραδοχή ότι σε ασθενείς με απουσία δεδομένων την εβδομάδα 52 η έκπτωση της FVC μετά την τελευταία παρατηρηθείσα τιμή θα ήταν η ίδια με όλων των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, η προσαρμοσθείσα διαφορά στον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης μεταξύ της νιντεδανίμπης και του εικονικού φαρμάκου ήταν 113,9 ml/έτος (95% CI 69,2, 158,5) στην INPULSIS-1 και 83,3 ml/έτος (95% CI 37,6, 129,0) στην INPULSIS-2.

Βλ. Εικόνα 1 για την πορεία της μεταβολής από την αρχική τιμή στην πάροδο του χρόνου σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας, με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών INPULSIS-1 και INPULSIS-2.

Εικόνα 1: Μέση (SEM) παρατηρούμενη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (ml) στην πάροδο του χρόνου, μελέτες INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά



bid = δύο φορές την ημέρα

Ανάλυση ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC

Σε αμφότερες τις δοκιμές INPULSIS, το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC, που ορίζονται ως οι ασθενείς με απόλυτη έκπτωση στην προβλεπόμενη FVC % όχι μεγαλύτερη από 5% (ένας ουδός ενδεικτικός του αυξανόμενου κινδύνου θνησιμότητας στην IPF), ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της νιντεδανίμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε αναλύσεις με χρήση ενός συντηρητικού ουδού 10%. Βλ. Πίνακα 5 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης.

Πίνακας 5: Ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC σε 52 εβδομάδες στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	204	309	219	329	423	638
Ουδός 5%						
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου						
Λόγος πιθανοτήτων		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
Τιμή p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
Ουδός 10%						
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου						
Λόγος πιθανοτήτων		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
Τιμή p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Ανταποκρινόμενοι ασθενείς είναι εκείνοι χωρίς απόλυτη έκπτωση μεγαλύτερη από 5% ή 10% στην προβλεπόμενη FVC %, ανάλογα με τον ουδό και με μια αξιολόγηση της FVC σε 52 εβδομάδες.

² Με βάση μια λογιστική παλινδρόμηση.

Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου (≥ 10% απόλυτη έκπτωση της προβλεπόμενης FVC % ή θάνατος)

Σε αμφότερες τις δοκιμές INPULSIS, ο κίνδυνος εξέλιξης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένος για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας της νιντεδανίμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στη συγκεντρωτική ανάλυση, η HR ήταν 0,60, δείχνοντας μία μείωση κατά 40% στον κίνδυνο εξέλιξης για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας της νιντεδανίμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 6: Συχνότητα των ασθενών με $\geq 10\%$ απόλυτη έκπτωση στην προβλεπόμενη FVC % ή τον θάνατο σε 52 εβδομάδες και του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309	219	329	423	638
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου ¹						
Τιμή p ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Αναλογία κινδύνου ³		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

¹ Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).

² Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).

³ Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.

Μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ την εβδομάδα 52

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών INPULSIS, οι αρχικές βαθμολογίες SGRQ ήταν 39,51 στην ομάδα της νιντεδανίμπης και 39,58 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η υπολογιζόμενη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 52 στη συνολική βαθμολογία SGRQ ήταν μικρότερη στην ομάδα της νιντεδανίμπης (3,53) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,96), με μία διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23, $p = 0,0923$). Συνολικά, η επίδραση της νιντεδανίμπης στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, όπως μετρείται με τη συνολική βαθμολογία SGRQ, είναι μέτρια, υποδηλώνοντας μικρότερη επιδείνωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της IPF

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών INPULSIS, ένας αριθμητικά χαμηλότερος κίνδυνος για την πρώτη οξεία παρόξυνση παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν νιντεδανίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Βλ. Πίνακα 7 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης.

Πίνακας 7: Ανάλυση της συχνότητας των ασθενών με οξείες παροξύνσεις της IPF σε 52 εβδομάδες και του χρόνου έως την πρώτη παρόξυνση με βάση τα αναφερόμενα από τον ερευνητή συμβάντα στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309	219	329	423	638
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου ¹						
Τιμή p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Αναλογία κινδύνου ³		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

¹ Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).

² Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).

³ Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.

Σε μία προκαθορισμένη ανάλυση ευαισθησίας, η συχνότητα των ασθενών με τουλάχιστον 1 επιβεβαιωμένη παρόξυνση που εμφανίστηκε εντός 52 εβδομάδων ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της νιντεδανίμπης (1,9% των ασθενών) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (5,7% των ασθενών). Η ανάλυση του χρόνου έως την εμφάνιση συμβάντος (time to event analysis) των επιβεβαιωμένων συμβάντων παρόξυνσης με τη χρήση συγκεντρωτικών δεδομένων έδειξε αναλογία κινδύνου (HR) 0,32 (95% CI 0,16, 0,65, p = 0,0010).

Ανάλυση επιβίωσης

Στην προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων επιβίωσης στις δοκιμές INPULSIS, η συνολική θνησιμότητα σε 52 εβδομάδες ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της νιντεδανίμπης (5,5%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (7,8%). Η ανάλυση του χρόνου έως τον θάνατο κατέληξε σε μια αναλογία κινδύνου (HR) 0,70 (95% CI 0,43, 1,12, p = 0,1399). Τα αποτελέσματα όλων των τελικών σημείων επιβίωσης (όπως η θνησιμότητα υπό θεραπεία και η θνησιμότητα από το αναπνευστικό) έδειξαν μία σταθερή αριθμητική διαφορά, ευνοϊκή για τη νιντεδανίμπη.

Πίνακας 8: Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε 52 εβδομάδες στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309	219	329	423	638
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου ¹						
Τιμή p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Αναλογία κινδύνου ³		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)

¹ Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).

² Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).

³ Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.

Μακροχρόνια θεραπεία με νιντεδανίμπη σε ασθενείς με IPF (INPULSIS-ON)

Μια ανοικτής επισήμανσης δοκιμή επέκτασης της νιντεδανίμπης συμπεριέλαβε 734 ασθενείς με IPF. Ασθενείς οι οποίοι ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας 52 εβδομάδων σε μια δοκιμή INPULSIS έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμπη ανοικτής επισήμανσης στη δοκιμή επέκτασης INPULSIS-ON. Ο διάμεσος χρόνος έκθεσης για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμπη και στις δύο δοκιμές INPULSIS και INPULSIS-ON ήταν 44,7 μήνες (εύρος 11,9 – 68,3). Τα διερευνητικά καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης της FVC σε διάστημα 192 εβδομάδων, ο οποίος ήταν -135,1 (5,8) ml/έτος σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και ήταν σύμφωνος με τον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης της FVC σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμπη στις δοκιμές INPULSIS φάσης III (-113,6 ml ανά έτος). Το προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων της νιντεδανίμπης στην INPULSIS-ON ήταν σύμφωνο με εκείνο στις δοκιμές INPULSIS φάσης III.

Ασθενείς με IPF με προχωρημένη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας (INSTAGE)

Η INSTAGE ήταν μια πολυκεντρική, πολυεθνική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων κλινική δοκιμή σε ασθενείς με IPF με προχωρημένη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας (DLCO $\leq$ 35% της προβλεπόμενης) για 24 εβδομάδες. 136 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμπη ως μονοθεραπεία. Το αποτέλεσμα του κύριου καταληκτικού σημείου έδειξε μείωση της συνολικής βαθμολογίας στο Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ) κατά -0,77 μονάδες την εβδομάδα 12, με βάση την προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή. Μια *post hoc* σύγκριση κατέδειξε ότι η έκπτωση της FVC σε αυτούς τους ασθενείς ήταν σε συμφωνία με την έκπτωση της FVC σε ασθενείς με λιγότερο προχωρημένη νόσο και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμπη στις δοκιμές INPULSIS φάσης III. Το προφίλ ασφάλειας και ανοχής της νιντεδανίμπης σε ασθενείς με IPF με προχωρημένη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας ήταν σε συμφωνία με εκείνο που παρατηρήθηκε στις δοκιμές INPULSIS φάσης III.

Επιπρόσθετα δεδομένα από τη δοκιμή INJOURNEY φάσης IV με νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα και προσθήκη πιρφενιδόνης

Η ταυτόχρονη θεραπεία με νιντεδανίμπη και πιρφενιδόνη έχει διερευνηθεί σε μία τυχαιοποιημένη δοκιμή διερεύνησης ανοικτής επισήμανσης της νιντεδανίμπης 150 mg δύο φορές την ημέρα με προσθήκη πιρφενιδόνης (τιτλοποιημένης σε 801 mg τρεις φορές την ημέρα) σε σύγκριση με

νιντεδανίμπη μόνο 150 mg δύο φορές την ημέρα σε 105 τυχαιοποιημένους ασθενείς για 12 εβδομάδες. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό ασθενών με ανεπιθύμητα συμβάντα του γαστρεντερικού από την έναρξη έως την εβδομάδα 12. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα του γαστρεντερικού ήταν συχνά και σε συμφωνία με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας του κάθε φαρμάκου. Διάρροια, ναυτία και έμετος ήταν τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πιρφενιδόνη επιπρόσθετα στη νιντεδανίμπη έναντι λήψης θεραπείας μόνο με νιντεδανίμπη, αντίστοιχα.

Οι μέσες (SE) απόλυτες μεταβολές από την αρχική τιμή στην FVC κατά την εβδομάδα 12 ήταν -13,3 (17,4) ml σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμπη με επιπρόσθετη πιρφενιδόνη (n = 48) συγκριτικά με -40,9 (31,4) ml σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με νιντεδανίμπη (n = 44).

Άλλες χρόνιες ινωτικές διάμεσες πνευμονοπάθειες (ILDs) με προοδευτικό φαινότυπο

Η κλινική αποτελεσματικότητα της νιντεδανίμπης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με άλλες χρόνιες ινωτικές ILDs με προοδευτικό φαινότυπο σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III (INBUILD). Ασθενείς με IPF δεν είχαν συμπεριληφθεί. Ασθενείς με κλινική διάγνωση χρόνιας ινωτικής ILD εντάχθηκαν εάν είχαν σχετική ίνωση (ινωτικά στοιχεία πάνω από 10%) στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) και παρουσίαζαν κλινικά σημεία εξέλιξης (που ορίζονταν ως έκπτωση της FVC $\geq 10\%$, έκπτωση της FVC $\geq 5\%$ και $< 10\%$ με επιδεινούμενα συμπτώματα ή απεικονιστικά στοιχεία, ή επιδεινούμενα συμπτώματα και επιδεινούμενα απεικονιστικά στοιχεία, όλα εντός 24 μηνών πριν από τον προκαταρκτικό έλεγχο). Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν FVC μεγαλύτερη ή ίση με 45% της προβλεπόμενης και DLCO από 30% έως κάτω από 80% της προβλεπόμενης. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου παρά την αντιμετώπιση που θεωρούνταν με βάση την κλινική πρακτική κατάλληλη για τη σχετική ILD του ασθενούς.

Ένα σύνολο 663 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε νιντεδανίμπη 150 mg bid είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες. Η διάμεση έκθεση στη νιντεδανίμπη κατά τη διάρκεια όλης της δοκιμής ήταν 17,4 μήνες και η μέση έκθεση στη νιντεδανίμπη κατά τη διάρκεια όλης της δοκιμής ήταν 15,6 μήνες. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει του ινωτικού προτύπου στην HRCT, όπως αυτό εκτιμήθηκε από κεντρική επιτροπή. Τυχαιοποιήθηκαν 412 ασθενείς με HRCT με ινωτικό πρότυπο ομοιάζον με συνήθη διάμεση πνευμονία (UIP) και 251 ασθενείς με άλλα ινωτικά πρότυπα στην HRCT. Στη δοκιμή αυτή, υπήρξαν 2 συμπρωτεύοντες πληθυσμοί που καθορίστηκαν για τις αναλύσεις: όλοι οι ασθενείς (ο συνολικός πληθυσμός) και οι ασθενείς με HRCT με ομοιάζον με UIP ινωτικό πρότυπο. Οι ασθενείς με άλλα ινωτικά πρότυπα στην HRCT αντιπροσώπευαν τον «συμπληρωματικό» πληθυσμό.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FVC) (σε ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία του King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) κατά την εβδομάδα 52, ο χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της ILD ή τον θάνατο σε 52 εβδομάδες, και ο χρόνος έως τον θάνατο σε 52 εβδομάδες.

Οι ασθενείς είχαν μέση (τυπική απόκλιση [SD, ελάχ.-μέγ.]) ηλικία 65,8 (9,8, 27-87) έτη και μέση FVC 69,0% (15,6, 42-137) της προβλεπόμενης. Οι υποκείμενες κλινικές διαγνώσεις ILD κατά ομάδες που αντιπροσωπεύονταν στη δοκιμή, ήταν πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας (26,1%), αυτοάνοσες ILDs (25,6%), ιδιοπαθής μη ειδική διάμεση πνευμονία (18,9%), αταξινόμητη ιδιοπαθής διάμεση πνευμονία (17,2%) και άλλες ILDs (12,2%).

Η δοκιμή INBUILD δεν ήταν σχεδιασμένη ούτε είχε τη στατιστική ισχύ για να παρέχει δεδομένα οφέλους της νιντεδανίμπης σε ειδικές υποομάδες με βάση τη διάγνωση. Τα αποτελέσματα ήταν σταθερά στις υποομάδες με βάση τη διάγνωση της ILD. Η εμπειρία με τη νιντεδανίμπη σε πολύ σπάνιες ILDs με εξελικτική πνευμονική ίνωση, είναι περιορισμένη.

Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC

Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (σε ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων μειώθηκε σημαντικά κατά 107,0 ml σε ασθενείς που λάμβαναν νιντετανίμπη συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 9), το οποίο αντιστοιχεί σε σχετικό αποτέλεσμα της θεραπείας 57,0%.

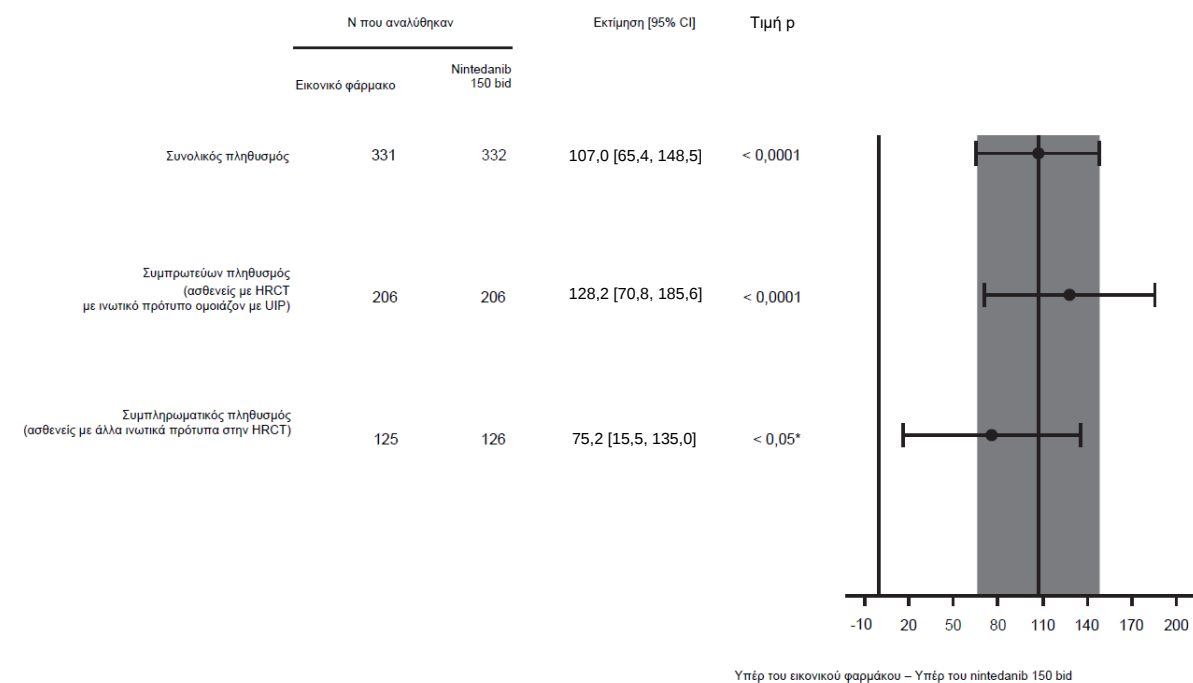
Πίνακας 9: Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων

	Εικονικό φάρμακο	Νιντετανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	331	332
Ρυθμός ¹ (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά ¹		107,0
95% CI		(65,4, 148,5)
Τιμή p		< 0,0001

¹ Με βάση έναν τυχαίο συντελεστή παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της θεραπείας, πρότυπο στην HRCT, σταθερές συνεχείς επιδράσεις του χρόνου, αρχική FVC [ml] και συμπεριλαμβανομένης της αλληλεπίδρασης θεραπείας-χρόνου και αρχικής τιμής-χρόνου

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στον συμπρωτεύοντα πληθυσμό ασθενών με HRCT με ινωτικό πρότυπο ομοιάζον με UIP. Η δράση της θεραπείας ήταν αντίστοιχη και στον συμπληρωματικό πληθυσμό ασθενών με άλλα ινωτικά πρότυπα στην HRCT (τιμή p αλληλεπίδρασης 0,2268) (Εικόνα 2).

Εικόνα 2: Γράφημα Forest Plot του ετήσιου ρυθμού έκπτωσης της FVC (ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων στους πληθυσμούς ασθενών



* ονομαστική τιμή p (p = 0,014)

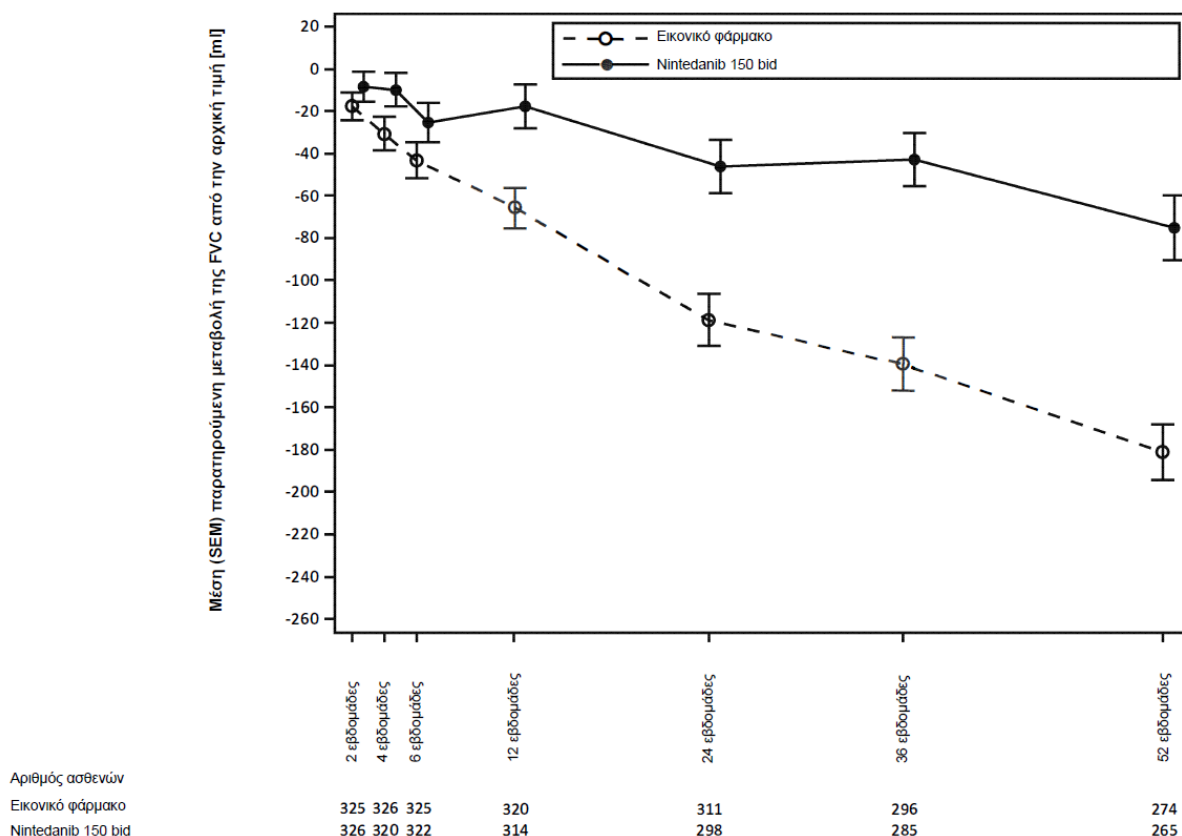
bid = δύο φορές την ημέρα

Τα αποτελέσματα της επίδρασης της νιντετανίμπης στη μείωση του ετήσιου ρυθμού έκπτωσης της FVC επιβεβαιώθηκαν από όλες τις προκαθορισμένες αναλύσεις ευαισθησίας και αντίστοιχα

αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στις προκαθορισμένες υποομάδες αποτελεσματικότητας: φύλο, ηλικιακή ομάδα, φυλή, αρχική FVC % της προβλεπόμενης και αρχική υποκείμενη κλινική διάγνωση ILD κατά ομάδες.

Η Εικόνα 3 παρουσιάζει την εξέλιξη της μεταβολής στην FVC από την αρχική τιμή στην πάροδο του χρόνου στις ομάδες θεραπείας.

Εικόνα 3: Μέση (SEM) παρατηρούμενη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων



bid = δύο φορές την ημέρα

Επιπλέον, ευνοϊκές επιδράσεις της νιντεδανίμπης παρατηρήθηκαν στην προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στην FVC % της προβλεπόμενης την εβδομάδα 52. Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 52 στην FVC % της προβλεπόμενης ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της νιντεδανίμπης (-2,62%) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (-5,86%). Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 3,24 (95% CI: 2,09, 4,40, ονομαστική τιμή $p < 0,0001$).

Ανάλυση ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC

Το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC, οι οποίοι ορίστηκαν ως οι ασθενείς με σχετική έκπτωση της FVC % της προβλεπόμενης όχι μεγαλύτερη από 5%, ήταν υψηλότερο στην ομάδα της νιντεδανίμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στις αναλύσεις με τη χρήση του ορίου του 10% (Πίνακας 10).

Πίνακας 10: Ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC σε 52 εβδομάδες στην INBUILD

	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	331	332
Όριο 5%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων ²		2,01
95% CI		(1,46, 2,76)
Ονομαστική τιμή p		< 0,0001
Όριο 10%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων ²		1,42
95% CI		(1,04, 1,94)
Ονομαστική τιμή p		0,0268

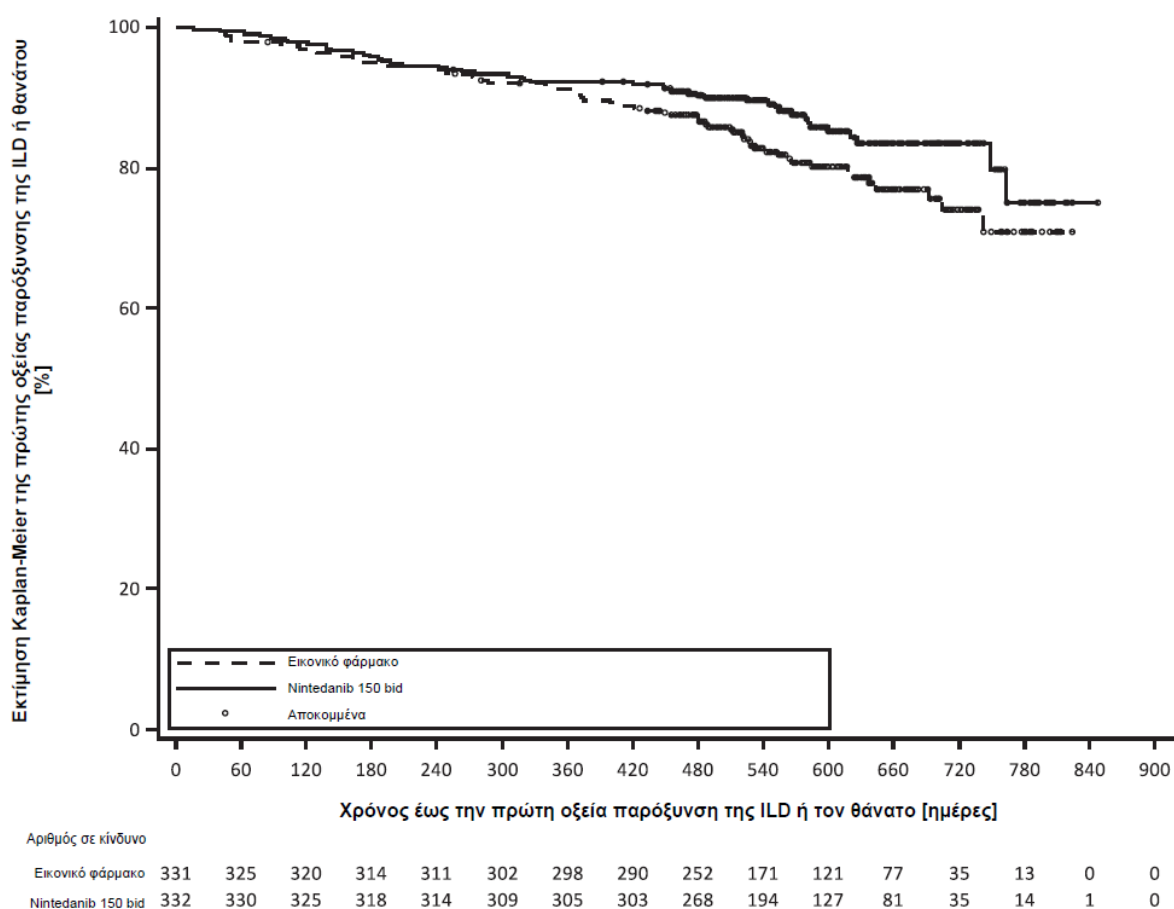
¹ Ανταποκριθέντες ασθενείς είναι εκείνοι χωρίς σχετική έκπτωση μεγαλύτερη από 5 % ή μεγαλύτερη από 10 % στην FVC % της προβλεπόμενης, ανάλογα με το όριο και με εκτίμηση της FVC στις 52 εβδομάδες (οι ασθενείς με έλλειψη δεδομένων την εβδομάδα 52 θεωρήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες).

² Με βάση ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με συνεχή συµµεταβλητή αρχικής FVC % της προβλεπόμενης και δυαδική συµµεταβλητή προτύπου HRCT

Χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της ILD ή τον θάνατο

Καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής, το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον ένα συµβάν πρώτης οξείας παρόξυνσης της ILD ή θανάτου ήταν 13,9% στην ομάδα της νιντεδανίμπης και 19,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,67 (95% CI: 0,46, 0,98, ονομαστική τιμή p = 0,0387), υποδηλώνοντας μία µείωση κατά 33% στον κίνδυνο πρώτης οξείας παρόξυνσης της ILD ή θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν νιντεδανίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Εικόνα 4).

Εικόνα 4: Γράφημα Kaplan–Meier του χρόνου έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της ILD ή τον θάνατο καθ’ όλη τη διάρκεια της δοκιμής



bid = δύο φορές την ημέρα

Ανάλυση επιβίωσης

Ο κίνδυνος θανάτου ήταν χαμηλότερος στην ομάδα της νιντεδανίμπης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η HR ήταν 0,78 (95% CI: 0,50, 1,21, ονομαστική τιμή $p = 0,2594$), υποδηλώνοντας μία μείωση κατά 22% στον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν νιντεδανίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου ($\geq 10\%$ απόλυτη έκπτωση της FVC % της προβλεπόμενης) ή τον θάνατο

Στη δοκιμή INBUILD, ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου ($\geq 10\%$ απόλυτη έκπτωση της FVC % της προβλεπόμενης) ή θανάτου μειώθηκε στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με νιντεδανίμπη. Το ποσοστό των ασθενών με συμβάν ήταν 40,4% στην ομάδα της νιντεδανίμπης και 54,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η HR ήταν 0,66 (95% CI: 0,53, 0,83, $p = 0,0003$), υποδηλώνοντας μία μείωση κατά 34% του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ($\geq 10\%$ απόλυτη έκπτωση της FVC % της προβλεπόμενης) ή θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν νιντεδανίμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Ποιότητα ζωής

Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία K-BILD την εβδομάδα 52 ήταν -0,79 μονάδες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 0,55 στην ομάδα της νιντεδανίμπης. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 1,34 (95% CI -0,31, 2,98, ονομαστική τιμή $p = 0,1115$).

Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία του τομέα συμπτωμάτων δύσπνοιας του ερωτηματολογίου Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) την εβδομάδα 52 ήταν 4,28 στην ομάδα της νιντεδανίμπης σε σύγκριση με 7,81 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων υπέρ της νιντεδανίμπης ήταν -3,53 (95% CI: -6,14, -0,92, ονομαστική τιμή $p = 0,0081$). Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία του τομέα συμπτωμάτων βήχα του ερωτηματολογίου L-PF την εβδομάδα 52 ήταν -1,84 στην ομάδα της νιντεδανίμπης σε σύγκριση με 4,25 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων υπέρ της νιντεδανίμπης ήταν -6,09 (95% CI: -9,65, -2,53, ονομαστική τιμή $p = 0,0008$).

Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD)

Η κλινική αποτελεσματικότητα της νιντεδανίμπης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με SSc-ILD σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III (SENSCIS). Οι ασθενείς διαγνώστηκαν με SSc-ILD βάσει των κριτηρίων ταξινόμησης για SSc του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας / της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά του Ρευματισμού (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) του 2013 και μία υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) θώρακος που είχε διενεργηθεί εντός των προηγούμενων 12 μηνών. Ένα σύνολο 580 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε νιντεδανίμπη 150 mg bid είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες, από τους οποίους 576 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει εντοπισμού αντισωμάτων έναντι της τοποϊσομεράσης (ATA). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρέμειναν στην τυφλοποιημένη θεραπεία της δοκιμής για έως 100 εβδομάδες (διάμεση έκθεση στη νιντεδανίμπη 15,4 μήνες, μέση έκθεση στη νιντεδανίμπη 14,5 μήνες).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC σε 52 εβδομάδες. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στην τροποποιημένη Βαθμολογία Δέρματος κατά Rodnan (mRSS) την εβδομάδα 52 και η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία στο Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ) την εβδομάδα 52.

Στον συνολικό πληθυσμό, 75,2% των ασθενών ήταν γυναίκες. Η μέση (τυπική απόκλιση [SD, ελάχ.-μέγ.]) ηλικία ήταν 54,0 (12,2, 20-79) έτη. Συνολικά, 51,9% των ασθενών είχαν διάχυτη δερματική συστηματική σκλήρυνση (SSc) και 48,1% είχαν περιορισμένη δερματική SSc. Ο μέσος (SD) χρόνος από την πρώτη εκδήλωση ενός συμπτώματος μη Raynaud ήταν 3,49 (1,7) έτη. Κατά την έναρξη, 49,0% των ασθενών ελάμβαναν σταθερή θεραπεία με μυκοφαινόλη (46,5% μυκοφαινόλη μοφετίλ, 1,9% μυκοφαινόλη νάτριο, 0,5% μυκοφαινόλη οξύ). Το προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με ή χωρίς μυκοφαινόλη κατά την έναρξη ήταν συγκρίσιμο.

Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC

Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων μειώθηκε σημαντικά κατά 41,0 ml σε ασθενείς που λάμβαναν νιντεδανίμπη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 11), το οποίο αντιστοιχεί σε σχετική αποτελεσματικότητα 43,8%.

Πίνακας 11: Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων

	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν	288	287
Ρυθμός ¹ (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά ¹		41,0
95% CI		(2,9, 79,0)
Τιμή p		< 0,05

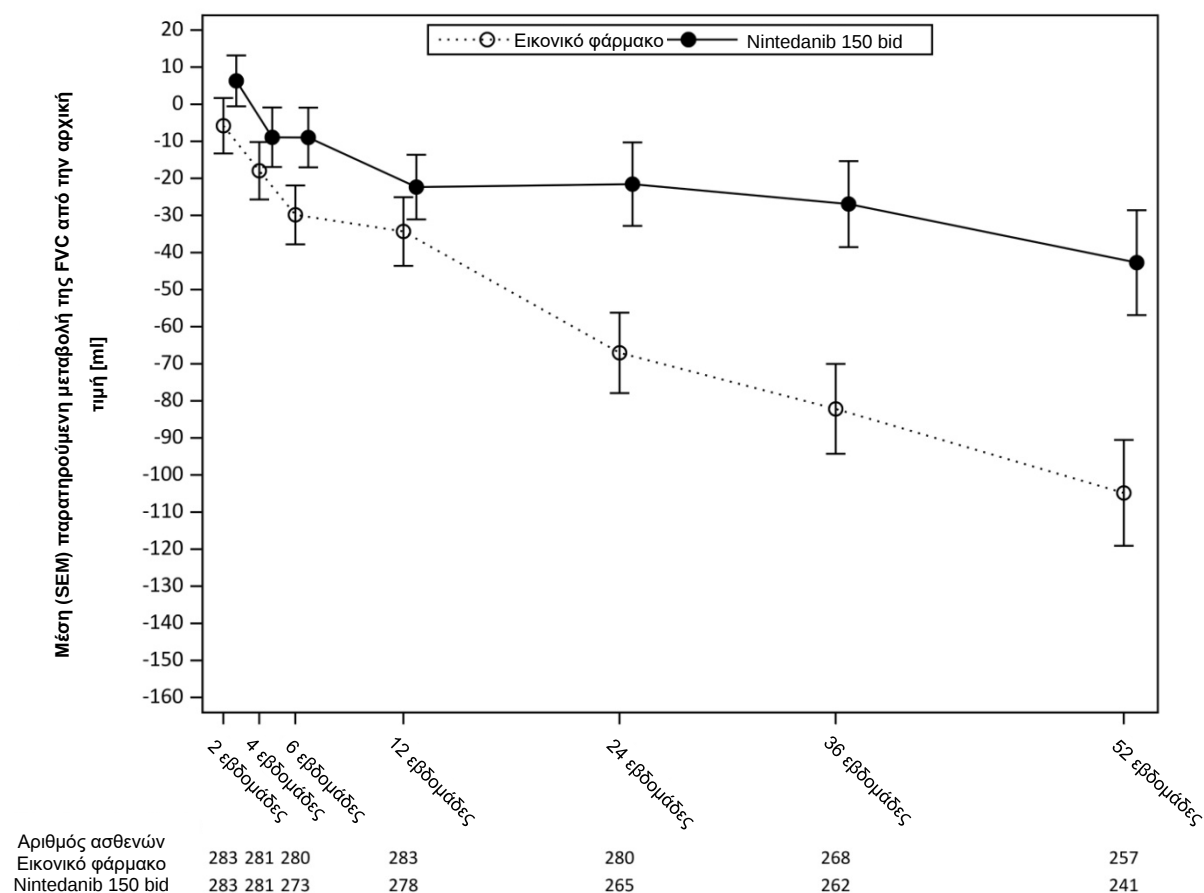
¹ Με βάση έναν τυχαίο συντελεστή παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της θεραπείας, εντοπισμό ATA, φύλο, σταθερές συνεχείς επιδράσεις του χρόνου, αρχική FVC [ml], ηλικία, ύψος και συμπεριλαμβανομένων των αλληλεπιδράσεων θεραπείας-χρόνου και αρχικής τιμής-χρόνου. Η τυχαία επίδραση συμπεριλήφθηκε για το ειδικό ανά ασθενή σημείο τομής και τον χρόνο. Τα σφάλματα μεταξύ των ασθενών μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα μεταβλητότητας-συμμεταβλητότητας. Η ενδοατομική διακύμανση μοντελοποιήθηκε μέσω ενός πίνακα μεταβλητότητας-συμμεταβλητότητας συνιστωσών μεταβλητότητας.

Η επίδραση της νιντεδανίμπης στη μείωση του ετήσιου ρυθμού έκπτωσης της FVC ήταν παρόμοια σε όλες τις προκαθορισμένες αναλύσεις ευαισθησίας και δεν διαπιστώθηκε ετερογένεια σε προκαθορισμένες υποομάδες (π.χ. κατά ηλικία, φύλο και χρήση μυκοφαινολάτης).

Επιπρόσθετα, παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε άλλα καταληκτικά σημεία πνευμονικής λειτουργίας, π.χ. απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή της FVC σε ml την εβδομάδα 52 (Εικόνα 5 και Πίνακας 12) και ρυθμός έκπτωσης της FVC σε % επί της προβλεπόμενης σε διάστημα 52 εβδομάδων (Πίνακας 13), παρέχοντας περαιτέρω επιβεβαίωση της δράσης της νιντεδανίμπης στην επιβράδυνση της εξέλιξης της SSc-ILD. Επιπλέον, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα της νιντεδανίμπης είχαν απόλυτη έκπτωση της FVC > 5% της προβλεπόμενης (20,6% στην ομάδα της νιντεδανίμπης έναντι 28,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, OR = 0,65, p = 0,0287). Η σχετική έκπτωση της FVC σε ml > 10% ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων (16,7% στην ομάδα της νιντεδανίμπης έναντι 18,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, OR = 0,91, p = 0,6842). Σε αυτές τις αναλύσεις, οι τιμές FVC που έλειπαν την εβδομάδα 52 υπολογίστηκαν βάσει της χειρότερης τιμής του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μία διερευνητική ανάλυση δεδομένων έως 100 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια θεραπείας στη SENSICIS) έδειξε ότι η δράση της νιντεδανίμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ως προς την επιβράδυνση της εξέλιξης της SSc-ILD παρέμεινε και πέρα από τις 52 εβδομάδες.

Εικόνα 5: Μέση (SEM) παρατηρούμενη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων



bid = δύο φορές την ημέρα

Πίνακας 12: Απόλυτη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (ml) την εβδομάδα 52

	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν	288	288
Μέση (SD) τιμή κατά την έναρξη	2.541,0 (815,5)	2.458,5 (735,9)
Μέση ¹ (SE) μεταβολή από την αρχική τιμή την εβδομάδα 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Μέση τιμή ¹		46,4
95% CI		(8,1, 84,7)
Τιμή p		< 0,05

¹ Με βάση το Μικτό Μοντέλο για Επαναλαμβανόμενες Μετρήσεις (MMRM), με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις εντοπισμού ATA, επίσκεψης, αλληλεπίδρασης θεραπείας-επίσκεψης, αλληλεπίδρασης αρχικής κατάστασης-επίσκεψης, ηλικίας, φύλου και ύψους. Η επίσκεψη ήταν η επαναλαμβανόμενη μέτρηση. Τα σφάλματα μεταξύ των ασθενών μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα μεταβλητότητας-συμμεταβλητότητας. Η προσαρμοσμένη μέση τιμή βασίστηκε σε όλους τους αναλυόμενους ασθενείς στο μοντέλο (όχι μόνο ασθενείς με αρχική τιμή και μέτρηση την εβδομάδα 52).

Πίνακας 13: Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (% της προβλεπόμενης) σε διάστημα 52 εβδομάδων

	Εικονικό φάρμακο	Νιντεδανίμπη 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν	288	287
Ρυθμός ¹ (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά ¹		1,15
95% CI		(0,09, 2,21)
Τιμή p		< 0,05

¹ Με βάση έναν τυχαίο συντελεστή παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της θεραπείας, εντοπισμού ΑΤΑ, σταθερές συνεχείς επιδράσεις του χρόνου, αρχικής FVC [% προβλ.] και συμπεριλαμβανομένων των αλληλεπιδράσεων θεραπείας-χρόνου και αρχικής τιμής-χρόνου. Η τυχαία επίδραση συμπεριλήφθηκε για το ειδικό ανά ασθενή σημείο τομής και τον χρόνο. Τα σφάλματα εντός του ασθενή μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα μεταβλητότητας-συμμεταβλητότητας. Η ενδοατομική διακύμανση μοντελοποιήθηκε μέσω ενός πίνακα μεταβλητότητας-συμμεταβλητότητας συνιστωσών μεταβλητότητας.

Μεταβολή από την αρχική τιμή στην τροποποιημένη Βαθμολογία Δέρματος κατά Rodnan (mRSS) την εβδομάδα 52

Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία mRSS την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας της νιντεδανίμπης (-2,17 (95% CI -2,69, -1,65)) και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (-1,96 (95% CI -2,48, -1,45)). Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν -0,21 (95% CI -0,94, 0,53, $p = 0,5785$).

Μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία στο Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του St. George (SGRQ) την εβδομάδα 52

Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας της νιντεδανίμπης (0,81 (95% CI -0,92, 2,55)) και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (-0,88 (95% CI -2,58, 0,82)). Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 1,69 (95% CI -0,73, 4,12, $p = 0,1711$).

Ανάλυση επιβίωσης

Η θνησιμότητα κατά τη διάρκεια όλης της δοκιμής ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας της νιντεδανίμπης ($N = 10$, 3,5%) και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ($N = 9$, 3,1%). Από την ανάλυση του χρόνου έως τον θάνατο κατά τη διάρκεια όλης της δοκιμής προέκυψε HR 1,16 (95% CI 0,47, 2,84, $p = 0,7535$).

Διάστημα QT

Σε μία ειδική μελέτη σε ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνο, οι μετρήσεις QT/QTc καταγράφηκαν και έδειξαν ότι μία εφάπαξ από στόματος δόση 200 mg νιντεδανίμπης, καθώς και πολλαπλές από στόματος δόσεις 200 mg νιντεδανίμπης που χορηγήθηκαν δύο φορές την ημέρα για 15 ημέρες δεν παρέτειναν το διάστημα QTcF.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κλινικά σημαντικές, προοδευτικές ινωτικές διάμεσες πνευμονοπάθειες (ILDs) και διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD) σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 17 ετών

Η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της νιντεδανίμπης σε παιδιά και εφήβους από 6 έως 17 ετών με κλινικά σημαντικές ινωτικές διάμεσες πνευμονοπάθειες (ILDs) έχει μελετηθεί σε

μία διερευνητική τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III (InPedILD 1199-0337).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε νιντεδανίμπη δύο φορές την ημέρα (δόσεις προσαρμοσμένες στο βάρος, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης καψακίου των 25 mg) είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες, ακολουθούμενο από θεραπεία ανοικτής επισημάνσης με νιντεδανίμπη μεταβλητής διάρκειας. Η χρήση καθιερωμένης φροντίδας, όπως έκρινε ότι ήταν κλινικά ενδεδειγμένη ο θεράπων ιατρός, επιτρεπόταν.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της δοκιμής InPedILD ήταν να αξιολογηθεί η έκθεση στη δόση και η ασφάλεια της νιντεδανίμπης σε παιδιά και εφήβους με κλινικά σημαντική ινωτική ILD. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε μόνο ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Στη δοκιμή InPedILD εντάχθηκαν παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών με κλινικά σημαντική ινωτική ILD και FVC τουλάχιστον 25% της προβλεπόμενης. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως πάσχοντες από ινωτική ILD με βάση ενδείξεις ίνωσης σε δύο HRCT (με μία HRCT που διενεργήθηκε εντός των προηγούμενων 12 μηνών) ή ενδείξεις ίνωσης σε βιοψία πνεύμονα και μία HRCT που διενεργήθηκε εντός των προηγούμενων 12 μηνών.

Ως κλινικά σημαντική νόσος ορίστηκε βαθμολογία Fan ≥ 3 ή τεκμηριωμένες ενδείξεις κλινικής εξέλιξης σε οποιοδήποτε χρονικό πλαίσιο. Οι ενδείξεις κλινικής εξέλιξης βασίζονταν σε σχετική έκπτωση της FVC $\geq 10\%$ της προβλεπόμενης, σχετική έκπτωση της FVC 5-10% της προβλεπόμενης με επιδεινούμενα συμπτώματα, επιδεινούμενη ίνωση στην HRCT ή άλλες ενδείξεις κλινικής επιδείνωσης που αποδίδονται σε προοδευτικά εξελισσόμενη πνευμονική ίνωση (π.χ. αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο, μειωμένη ικανότητα διάχυσης) αν και αυτό δεν αποτελούσε προϋπόθεση για την ένταξη των ασθενών με βαθμολογία Fan ≥ 3 .

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 39 ασθενείς (61,5% κορίτσια). Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη:

- 6-11 ετών: 12 ασθενείς, 12-17 ετών: 27 ασθενείς. Η μέση [τυπική απόκλιση (SD)] ηλικία ήταν 12,6 (3,3) έτη.
- Το μέσο (SD) βάρος ήταν 42,2 kg (17,8 kg), 6-11 ετών: 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 ετών: 49,1 kg (16,0 kg).
- Η συνολική μέση βαθμολογία Z του ΔΜΣ για την ηλικία (SD) κατά την έναρξη ήταν -0,6 (1,8).
- Η συνολική μέση βαθμολογία Z της FVC (SD) κατά την έναρξη ήταν -3,5 (1,9).

Οι πιο συχνές μεμονωμένες υποκείμενες διαγνώσεις ILD ήταν:

- «Ανεπάρκεια επιφανειοδραστικών πρωτεϊνών» (νιντεδανίμπη: 26,9%, εικονικό φάρμακο: 38,5%),
- «Συστηματική σκλήρυνση» (νιντεδανίμπη: 15,4%, εικονικό φάρμακο: 23,1%),
- «Πνευμονίτιδα προκαλούμενη από τοξικές ουσίες/ακτινοβολία/φάρμακα» (νιντεδανίμπη: 11,5%, εικονικό φάρμακο 7,7%).
- Χρόνια πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας αναφέρθηκε σε 2 ασθενείς (νιντεδανίμπη: 7,7%).
- Οι υπόλοιπες υποκείμενες διαγνώσεις ILD που αναφέρθηκαν για 1 ασθενή η καθεμία, ήταν:
 - ο Ίνωση μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT),
 - ο Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA),
 - ο Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα,
 - ο Δερματομυοσίτιδα (DM),
 - ο Αποφολιδωτική διάμεση πνευμονίτιδα,
 - ο Γρίπη H1N1,
 - ο Ασαφής (χρόνια διάχυτη πνευμονική νόσος),
 - ο Σύνδρομο Coxa,
 - ο Μετάλλαξη γονιδίου Coxa,
 - ο Μη διαφοροποιημένη νόσος του συνδετικού ιστού,
 - ο Μεταλοιμώδης αποφρακτική βρογχιολίτιδα,
 - ο Απροσδιόριστη ILD,
 - ο Ιδιοπαθής
 - ο Σχετιζόμενη με τη STING αγγειοπάθεια.

Τα αποτελέσματα του κύριου καταληκτικού σημείου ήταν:

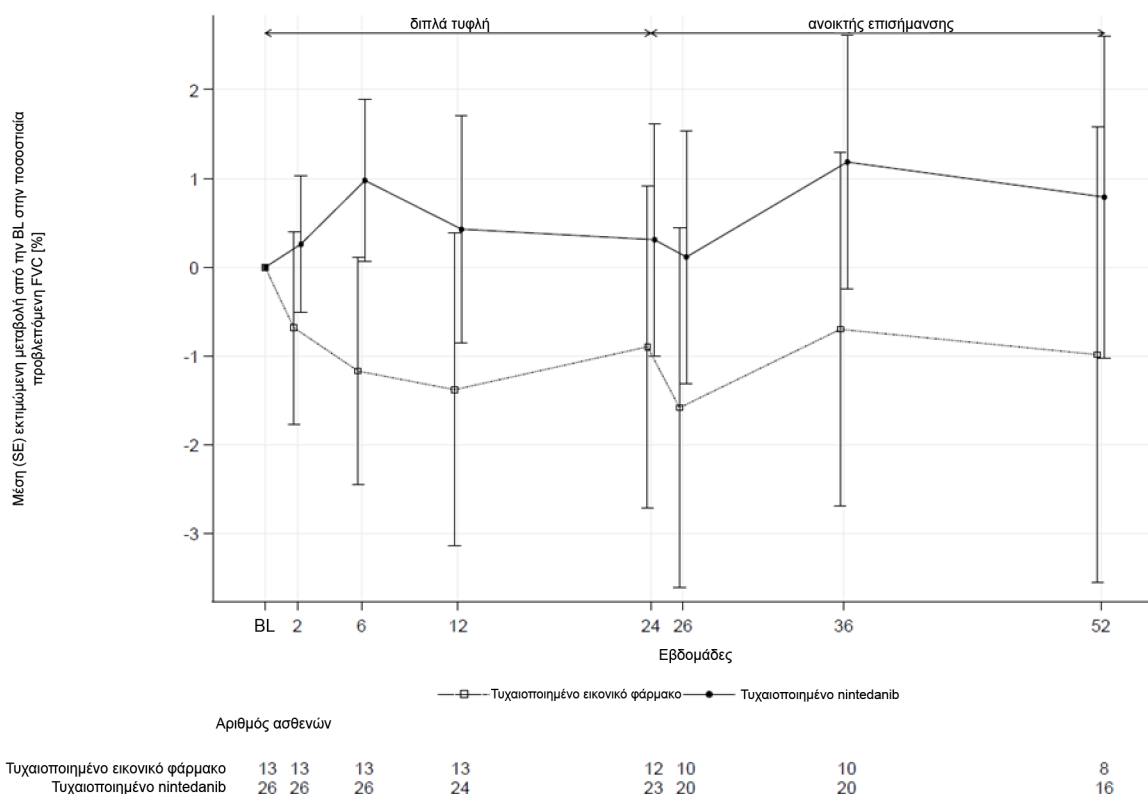
- **Έκθεση στη νιντεδανίμπη:**
 - ο Η έκθεση στη νιντεδανίμπη που περιγράφεται ως $AUC_{t,ss}$ με βάση τη δειγματοληψία σε σταθερή κατάσταση ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοια στα παιδιά και τους εφήβους και συγκρίσιμη με την $AUC_{t,ss}$ που παρατηρείται στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.2).
- **Ανεπιθύμητα συμβάντα που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (εβδομάδα 24):**
 - ο Ομάδα της νιντεδανίμπης: 84,6% των ασθενών (6-11 ετών: 75,0%, 12-17 ετών: 88,9%)
 - ο Ομάδα του εικονικού φαρμάκου: 84,6% των ασθενών (6-11 ετών: 100%, 12-17 ετών: 77,8%)

Η μεταβολή από την αρχική τιμή στη βίαιη ζωτική χωρητικότητα FVC % της προβλεπόμενης διερευνήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Αποτελέσματα (Εικόνα 6):

- **Εβδομάδα 24:**
 - ο Ομάδα της νιντεδανίμπης: Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή = 0,31 (95% CI: -2,36, 2,98)
 - ο Ομάδα του εικονικού φαρμάκου: Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή = -0,89 (95% CI: -4,61, 2,82)
 - ο Διαφορά στην FVC % της προβλεπόμενης 1,21 (95% CI: -3,40, 5,81) υπέρ της νιντεδανίμπης.
- **Εβδομάδα 52:**
 - ο Τυχαιοποιημένη ομάδα της νιντεδανίμπης: Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή = 0,79 (95% CI: -2,95, 4,53)
 - ο Τυχαιοποιημένη ομάδα του εικονικού φαρμάκου: Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή = -0,98 (95% CI: -6,26, 4,30)

Για το καταληκτικό σημείο της FVC % της προβλεπόμενης και έναν αριθμό άλλων διερευνητικών τελικών σημείων αποτελεσματικότητας, παρατηρήθηκε υψηλή μεταβλητότητα στην ανταπόκριση στη θεραπεία με νιντεδανίμπη μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών.

Εικόνα 6: Προσαρμοσμένη μέση τιμή (SE) της απόλυτης μεταβολής της FVC % επί της προβλεπόμενης από την αρχική τιμή, σε διάστημα 52 εβδομάδων - ομάδα που έλαβε θεραπεία*



* Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, όλοι οι ασθενείς έλαβαν νιντεδανίμπη στο μέρος ανοικτής επισημάνσης της δοκιμής.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει νιντεδανίμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην IPF.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει νιντεδανίμπη στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας κάτω των 6 ετών στις ινωτικές ILDs (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η νιντεδανίμπη έφτασε τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος περίπου 2-4 ώρες μετά την από στόματος χορήγηση ως καψάκιο μαλακής ζελατίνης κάτω από συνθήκες σίτισης (εύρος 0,5-8 ώρες). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας δόσης 100 mg ήταν 4,69% (90% CI: 3,615-6,078) σε υγιείς εθελοντές. Η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα μειώνονται από επιδράσεις των μεταφορέων και σημαντικό μεταβολισμό πρώτης διόδου. Η έκθεση στη νιντεδανίμπη αυξήθηκε αναλογικά προς τη δόση στο εύρος δόσης 50-450 mg μία φορά την ημέρα και 150-300 mg δύο φορές την ημέρα. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός μίας εβδομάδας χορήγησης το αργότερο.

Μετά από την πρόσληψη τροφής, η έκθεση στη νιντεδανίμπη αυξήθηκε κατά 20% περίπου σε σύγκριση με τη χορήγηση σε συνθήκες νηστείας (CI: 95,3-152,5%) και υπήρξε καθυστέρηση της απορρόφησης (διάμεσος t_{max} σε νηστεία: 2,00 ώρες, σε σίτιση: 3,98 ώρες).

Σε μία μελέτη *in vitro*, η ανάμειξη των καψακίων νιντεδανίμπης με μικρή ποσότητα πουρέ μήλου ή κρέμας σοκολάτας για έως 15 λεπτά δεν είχε κανέναν αντίκτυπο στη φαρμακευτική ποιότητα. Διόγκωση και παραμόρφωση των καψακίων λόγω της απορρόφησης νερού από το κέλυφος των καψακίων ζελατίνης παρατηρήθηκε σε μεγαλύτερο χρόνο έκθεσης στη μαλακή τροφή. Ως εκ τούτου, η λήψη των καψακίων με μαλακή τροφή δεν αναμένεται να μεταβάλει την κλινική επίδραση όταν λαμβάνονται αμέσως.

Σε μελέτη σχετικής βιοδιαθεσιμότητας εφάπαξ δόσης νιντεδανίμπης σε υγιείς ενήλικες άνδρες, που χορηγήθηκε είτε ως ένα καψάκιο μαλακής ζελατίνης των 100 mg είτε ως τέσσερα καψάκια μαλακής ζελατίνης των 25 mg, η βιοδιαθεσιμότητα ήταν παρόμοια και στις δύο θεραπείες.

Κατανομή

Η νιντεδανίμπη ακολουθεί τουλάχιστον διφασική κινητική κατανομή. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, παρατηρήθηκε υψηλός όγκος κατανομής (V_{ss} : 1.050 l, 45,0% gCV).

Η *in vitro* πρωτεϊνική δέσμευση της νιντεδανίμπης στο ανθρώπινο πλάσμα ήταν υψηλή, με κλάσμα δέσμευσης 97,8%. Η αλβουμίνη του ορού θεωρείται ως η μείζονα πρωτεΐνη δέσμευσης. Η νιντεδανίμπη κατανέμεται κατά κύριο λόγο στο πλάσμα με αναλογία αίματος προς πλάσμα 0,869.

Βιομετασχηματισμός

Η κύρια μεταβολική αντίδραση για τη νιντεδανίμπη είναι η υδρολυτική διάσπαση από εστεράσες που οδηγεί στο τμήμα ελεύθερου οξέος BIBF 1202. Το BIBF 1202 υφίσταται κατόπιν γλυκουρονίδωση από ένζυμα της ουριδινό-5'-διφωσφογλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT), δηλ. UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 και UGT 1A10 σε BIBF 1202 γλυκουρονίδιο.

Μόνο ένας μικρός βαθμός του βιομετασχηματισμού της νιντεδανίμπης αποτελείται από οδούς CYP, με το CYP 3A4 να είναι το κύριο ένζυμο που συμμετέχει. Ο μείζων εξαρτώμενος από το CYP μεταβολίτης δεν ήταν δυνατόν να ανιχνευτεί στο πλάσμα στη μελέτη ADME στον άνθρωπο. *In vitro*, ο εξαρτώμενος από το CYP μεταβολισμός ευθύνεται για περίπου το 5% σε σύγκριση με περίπου 25% της διάσπασης του εστέρα. Κανένα εκ των νιντεδανίμπης, BIBF 1202 και BIBF 1202 γλυκουρονίδιο δεν ανέστειλαν ούτε προκάλεσαν επαγωγή των ενζύμων CYP σε προκλινικές μελέτες. Επομένως, αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων μεταξύ της νιντεδανίμπης και των υποστρωμάτων του CYP, των αναστολέων του CYP ή των επαγωγέων του CYP δεν αναμένονται.

Αποβολή

Η ολική κάθαρση πλάσματος μετά την ενδοφλέβια έγχυση ήταν υψηλή (CL: 1.390 ml/min, 28,8% gCV). Η απέκκριση από τα ούρα αμετάβλητης δραστηκής ουσίας εντός 48 ωρών ήταν περίπου το 0,05% της δόσης (31,5% gCV) μετά την από στόματος χορήγηση και περίπου το 1,4% της δόσης (24,2% gCV) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Η νεφρική κάθαρση ήταν 20 ml/min (32,6% gCV). Η κύρια οδός αποβολής της σχετιζόμενης με το φάρμακο ραδιενέργειας μετά την από στόματος χορήγηση [14 C] νιντεδανίμπης ήταν μέσω απέκκρισης με τα κόπρανα/χολικής απέκκρισης (93,4% της δόσης, 2,61% gCV). Η συμβολή της νεφρικής απέκκρισης στην ολική κάθαρση ήταν μικρή (0,649 % της δόσης, 26,3% gCV). Η συνολική ανάκτηση θεωρήθηκε πλήρης (περίπου 90%) εντός 4 ημερών από τη χορήγηση. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της νιντεδανίμπης ήταν μεταξύ 10 και 15 ωρών (gCV % περίπου 50%).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) της νιντεδανίμπης μπορεί να θεωρηθεί γραμμική σε σχέση με τον χρόνο (δηλ. από τα δεδομένα εφάπαξ δόσης μπορούν να εξαχθούν τα δεδομένα πολλαπλών δόσεων). Η συσσώρευση μετά από πολλαπλή χορήγηση ήταν 1,04 φορές για τη C_{max} και 1,38 φορές για την AUC $_{\tau}$. Οι κατώτατες συγκεντρώσεις νιντεδανίμπης παρέμειναν σταθερές για πάνω από έναν χρόνο.

Μεταφορά

Η νιντεδανίμπη είναι ένα υπόστρωμα της P-gr. Για το δυναμικό αλληλεπίδρασης της νιντεδανίμπης με αυτόν τον μεταφορέα, βλ. παράγραφο 4.5. Η νιντεδανίμπη καταδείχθηκε ότι δεν είναι υπόστρωμα ή αναστολέας των OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ή MRP-2 *in vitro*. Η νιντεδανίμπη δεν ήταν επίσης υπόστρωμα του BCRP. Μόνο ένα ασθενές δυναμικό αναστολής στους OCT-1, BCRP και P-gr παρατηρήθηκε *in vitro* που θεωρείται μικρής κλινικής σημασίας. Το ίδιο ισχύει για τη νιντεδανίμπη ως υπόστρωμα του OCT-1.

Ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ειδικούς πληθυσμούς

Οι ΦΚ ιδιότητες της νιντεδανίμπης ήταν παρόμοιες σε υγιείς εθελοντές, ασθενείς με IPF, ασθενείς με άλλες χρόνιες ινωτικές ILD με προοδευτικό φαινότυπο, ασθενείς με SSc-ILD και ασθενείς με καρκίνο. Με βάση τα αποτελέσματα ΦΚ πληθυσμού (PopPK) σε ασθενείς με IPF και μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (MMKP) (N = 1.191) και περιγραφικές έρευνες, η έκθεση στη νιντεδανίμπη δεν επηρεάστηκε από το φύλο (διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος), την ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (υπολογισμένη με βάση την κάθαρση κρεατινίνης), την κατανάλωση αλκοόλ ή το γονότυπο της P-gr.

Αναλύσεις PopPK έδειξαν μέτριες επιδράσεις στην έκθεση σε νιντεδανίμπη ανάλογα με την ηλικία, το σωματικό βάρος και τη φυλή (βλ. παρακάτω). Με βάση την υψηλή διακύμανση της έκθεσης μεταξύ των ατόμων που παρατηρήθηκε, αυτές οι μέτριες επιδράσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σχετικές (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικία

Η έκθεση στη νιντεδανίμπη αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία. Η $AUC_{t,ss}$ μειώθηκε κατά 16% για έναν ασθενή ηλικίας 45 ετών και αυξήθηκε κατά 13% για έναν ασθενή ηλικίας 76 ετών σχετικά με έναν ασθενή με τη διάμεση ηλικία των 62 ετών. Το ηλικιακό εύρος που καλύφθηκε από την ανάλυση ήταν από 29 έως 85 ετών. Περίπου το 5% του πληθυσμού ήταν ηλικίας άνω των 75 ετών. Με βάση το μοντέλο PopPK, παρατηρήθηκε μια αύξηση στην έκθεση στη νιντεδανίμπη περίπου 20-25% σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση την ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων της μελέτης InPedILD (1199-0337), η από στόματος χορήγηση νιντεδανίμπης σύμφωνα με τον δοσολογικό αλγόριθμο με βάση το βάρος οδήγησε σε έκθεση εντός του εύρους που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς. Οι παρατηρούμενες γεωμετρικές μέσες εκθέσεις $AUC_{t,ss}$ (γεωμετρικός συντελεστής διακύμανσης) ήταν 175 ng/ml·hr (85,1%) και 167 ng/ml·hr (83,6%) σε 10 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών και 23 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών, αντίστοιχα.

Η ανάλυση έκθεσης-ανταπόκρισης των δεδομένων της μελέτης InPedILD ανέδειξαν μια σχέση τύπου Emax μεταξύ της έκθεσης και της FVC % της προβλεπόμενης τιμής, καθώς και της βαθμολογίας Z της FVC, η οποία υποστηρίζεται από τα δεδομένα για τους ενήλικες. Για την FVC % της προβλεπόμενης τιμής, η EC50 ήταν 4,4 ng/ml (σχετικό τυπικό σφάλμα: 28,6%), ενώ για τη βαθμολογία Z της FVC, η EC50 ήταν 5,0 ng/ml (σχετικό τυπικό σφάλμα: 75,3%).

Η νιντεδανίμπη δεν μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Σε παιδιά και εφήβους με ινωτική ILD και ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh κατηγορία A), η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μοντελοποίηση αποδεικνύει ότι οι συνιστώμενες μειώσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2) θα οδηγούσαν σε έκθεση σύμφωνη με την έκθεση της νιντεδανίμπης σε ενήλικες ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh κατηγορία A) στην αντίστοιχη συνιστώμενη μειωμένη δόση.

Σωματικό βάρος

Παρατηρήθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους και της έκθεσης στη νιντεδανίμπη. Η $AUC_{t,ss}$ αυξήθηκε κατά 25% για έναν ασθενή 50 kg (5^ο εκατοστημόριο) και μειώθηκε κατά 19% για έναν ασθενή 100 kg (95^ο εκατοστημόριο) σχετικά με έναν ασθενή με το διάμεσο βάρος των 71,5 kg.

Φυλή

Η μέση έκθεση του πληθυσμού σε νιντεδανίμπη ήταν κατά 33-50% υψηλότερη σε Κινέζους, Ταϊβανέζους και Ινδούς ασθενείς και κατά 16% υψηλότερη σε Ιάπωνες ασθενείς ενώ ήταν κατά 16-22% χαμηλότερη σε Κορεάτες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος). Τα δεδομένα από μαύρους ασθενείς ήταν πολύ περιορισμένα αλλά στο ίδιο εύρος όπως και για τους Καυκάσιους.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε μια ειδική μελέτη εφάπαξ δόσης φάσης I και σε σύγκριση με υγιή άτομα, η έκθεση στη νιντεδανίμπη βάσει της C_{max} και της AUC ήταν 2,2 φορές υψηλότερη σε εθελοντές με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh A, 90% CI 1,3-3,7 για τη C_{max} και 1,2-3,8 για την AUC, αντίστοιχα). Σε εθελοντές με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh B), η έκθεση ήταν 7,6 φορές υψηλότερη βάσει της C_{max} (90% CI 4,4-13,2) και 8,7 φορές υψηλότερη (90% CI 5,7-13,1) βάσει της AUC, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Άτομα με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh C) δεν έχουν μελετηθεί.

Ταυτόχρονη θεραπεία με πιρφενιδόνη

Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση νιντεδανίμπης με πιρφενιδόνη διερευνήθηκε σε ασθενείς με IPF. Η ομάδα 1 έλαβε μία εφάπαξ δόση 150 mg νιντεδανίμπης πριν και μετά την τιτλοποίηση της δόσης προς τα πάνω στα 801 mg πιρφενιδόνης τρεις φορές την ημέρα σε σταθερή κατάσταση (N = 20 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία). Η ομάδα 2 έλαβε θεραπεία σταθερής κατάστασης 801 mg πιρφενιδόνης τρεις φορές την ημέρα και είχε καθορισμό του ΦΚ προφίλ πριν και μετά από τουλάχιστον 7 ημέρες συγχορηγούμενης θεραπείας με 150 mg νιντεδανίμπης δύο φορές την ημέρα (N = 17 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία).

Στην ομάδα 1, οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 93% (57% - 151%) και 96% (70% - 131%) για C_{max} και AUC_{0-tz} της νιντεδανίμπης, αντίστοιχα (n = 12 για ενδοατομική σύγκριση). Στην ομάδα 2, οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% CI) ήταν 97% (86% - 110%) και 95% (86% - 106%) για $C_{max,ss}$ και $AUC_{t,ss}$ της πιρφενιδόνης, αντίστοιχα (n = 12 για ενδοατομική σύγκριση).

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, δεν υπάρχουν ενδείξεις σχετικής φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων μεταξύ της νιντεδανίμπης και της πιρφενιδόνης όταν χορηγούνται σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη θεραπεία με βοσεντάνη

Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση νιντεδανίμπης με βοσεντάνη διερευνήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Τα άτομα έλαβαν μία εφάπαξ δόση 150 mg νιντεδανίμπης πριν και μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 125 mg βοσεντάνης δύο φορές την ημέρα σε σταθερή κατάσταση. Οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 103% (86% - 124%) και 99% (91% - 107%) για C_{max} και AUC_{0-tz} της νιντεδανίμπης, αντίστοιχα (n = 13), υποδηλώνοντας ότι η συγχορήγηση νιντεδανίμπης με βοσεντάνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της νιντεδανίμπης.

Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, γυναίκες ασθενείς με SSc-ILD έλαβαν μία εφάπαξ δόση συνδυασμού 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης και 150 μg λεβονοργεστρέλης πριν και μετά τη χορήγηση δόσης 150 mg νιντεδανίμπης δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 10 ημέρες. Οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 117% (108% - 127%, C_{max}) και 101 % (93% - 111%, AUC_{0-tz}) για την αιθινυλοιστραδιόλη και 101% (90% - 113%, C_{max}) και 96 % (91% - 102%, AUC_{0-tz}) για τη λεβονοργεστρέλη, αντίστοιχα ($n = 15$), υποδεικνύοντας ότι η συγχορήγηση νιντεδανίμπης δεν είχε σχετική επίδραση στην έκθεση πλάσματος της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης.

Σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης

Οι αναλύσεις έκθεσης-ανταπόκρισης ασθενών με IPF και άλλες χρόνιες ινωτικές ILDs με προοδευτικό φαινότυπο έδειξαν ασθενή σχέση μεταξύ της έκθεσης νιντεδανίμπης στο πλάσμα και αυξήσεων της ALT και/ή AST. Η πραγματική χορηγούμενη δόση θα μπορούσε να αποτελεί καλύτερο προγνωστικό παράγοντα για τον κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας οποιασδήποτε βαρύτητας, ακόμα και εάν η έκθεση στο πλάσμα ως καθοριστικός παράγοντας κινδύνου δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Για αναλύσεις της σχέσης έκθεσης-ανταπόκρισης στον παιδιατρικό πληθυσμό, βλ. υποπαράγραφο Παιδιατρικός πληθυσμός.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικολογία

Μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης σε αρουραίους και ποντίκια υποδεικνύουν χαμηλό δυναμικό οξείας τοξικότητας της νιντεδανίμπης. Σε τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε νεαρούς αρουραίους, παρατηρήθηκαν μη αναστρέψιμες μεταβολές της αδαμαντίνης και της οδοντίνης στους διαρκώς αναπτυσσόμενους με ταχείς ρυθμούς κοπήτρες, αλλά όχι στους προγομφίους ή τους γομφίους. Επιπλέον, παρατηρήθηκε άχυνση των επιφυσιακών αυξητικών πλακών κατά τις φάσεις ανάπτυξης των οστών και ήταν αναστρέψιμη μετά τη διακοπή. Αυτές οι αλλαγές είναι γνωστές από άλλους αναστολείς του VEGFR-2 και μπορούν να θεωρηθούν αποτέλεσμα της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class effects).

Διάρροια και έμετος που συνοδεύονται από μειωμένη κατανάλωση τροφής και απώλεια σωματικού βάρους παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε μη τρωκτικά.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους cynomolgus. Ήπιες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, οι οποίες δεν οφείλονταν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάρροια, παρατηρήθηκαν μόνο σε πιθήκους rhesus.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε αρουραίους, η εμβρυϊκή θνησιμότητα και οι τερατογόνες επιδράσεις παρατηρήθηκαν με επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) των 150 mg δύο φορές την ημέρα. Παρατηρήθηκαν επίσης επιδράσεις στην ανάπτυξη του αξονικού σκελετού και την ανάπτυξη των μεγάλων αρτηριών σε υποθεραπευτικά επίπεδα έκθεσης.

Σε κουνέλια, η εμβρυϊκή θνησιμότητα και οι τερατογόνες επιδράσεις παρατηρήθηκαν με μία έκθεση περίπου 3 φορές υψηλότερη από τη MRHD αλλά αμφίσημες επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη του αξονικού σκελετού και της καρδιάς παρατηρήθηκαν ήδη με μια έκθεση χαμηλότερη από αυτήν στη MRHD των 150 mg δύο φορές την ημέρα.

Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, οι επιδράσεις στην προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη παρατηρήθηκαν με μια έκθεση χαμηλότερη από την MRHD.

Μια μελέτη ανδρικής γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης έως και την εμφύτευση σε αρουραίους δεν αποκάλυψε επιδράσεις στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα και την ανδρική γονιμότητα.

Σε αρουραίους, μικρές ποσότητες ραδιοσημασμένης νιντεδανίμης και/ή των μεταβολιτών της απεκκρίθηκαν στο γάλα ($\leq 0,5\%$ της χορηγούμενης δόσης).

Από τις διεισδυτικές μελέτες καρκινογένεσης σε ποντικούς και αρουραίους, δεν υπήρξε καμία ένδειξη ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης της νιντεδανίμης.

Μελέτες γονοτοξικότητας δεν υπέδειξαν μεταλλαξιογόνο δυναμικό για τη νιντεδανίμη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Μέσης αλυσίδας τριγλυκερίδια
Γλυκερίδια λαουρικής πολυαιθυλενογλυκόλης
Λεκιθίνη σόγιας (E322)

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Γλυκερίνη (E422)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Μαύρη εκτύπωση

Λάκκα
Οξείδιο του σιδήρου μέλαν (E172)
Υδροξείδιο του αμμωνίου
Προπυλενογλυκόλη (E1520)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης μονάδων δόσης αλουμινίου/αλουμινίου που περιέχουν 30 x 1 και 60 x 1 μαλακά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Σε περίπτωση επαφής με το περιεχόμενο του καψακίου, τα χέρια πρέπει να πλένονται αμέσως με άφθονο νερό (βλ. παράγραφο 4.2).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Nintedanib Viartis 100 mg μαλακά καψάκια

EU/1/25/1959/001

EU/1/25/1959/002

Nintedanib Viartis 150 mg μαλακά καψάκια

EU/1/25/1959/003

EU/1/25/1959/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Mylan Germany GmbH,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Γερμανία

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
Komarom
2900, Ουγγαρία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Nintedanib Viatris 100 mg μαλακά καψάκια
νιντεδανίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει εσυλική νιντεδανίμπη ισοδύναμη με 100 mg νιντεδανίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μαλακά καψάκια

30 × 1 μαλακά καψάκια

60 × 1 μαλακά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1959/001 (30 x 1 καψάκια)
EU/1/25/1959/002 (60 x 1 καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Nintedanib Viartis 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη μονάδων δόσης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nintedanib Viatris 100 mg μαλακά καψάκια
νιντεδανίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatris Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Nintedanib Viatris 150 mg μαλακά καψάκια
νιντεδανίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει εσυλική νιντεδανίμπη ισοδύναμη με 150 mg νιντεδανίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μαλακά καψάκια

30 × 1 μαλακά καψάκια

60 × 1 μαλακά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1959/003 (30 x 1 καψάκια)
EU/1/25/1959/004 (60 x 1 καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Nintedanib Viartis 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη μονάδων δόσης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nintedanib Viatris 150 mg μαλακά καψάκια
νιντεδανίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatris Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Nintedanib Viatris 100 mg μαλακά καψάκια

Nintedanib Viatris 150 mg μαλακά καψάκια

νιντεδανίμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Nintedanib Viatris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nintedanib Viatris
3. Πώς να πάρετε το Nintedanib Viatris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Nintedanib Viatris
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Nintedanib Viatris και ποια είναι η χρήση του

Το Nintedanib Viatris περιέχει τη δραστική ουσία νιντεδανίμπη, ένα φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των αποκαλούμενων αναστολέων των κινασών της τυροσίνης, και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ακόλουθων νόσων:

Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF) σε ενήλικες

Η IPF είναι μία νόσος στην οποία ο ιστός στους πνεύμονές σας υφίσταται πάχυνση, σκλήρυνση και ουλοποίηση με τον χρόνο. Σαν αποτέλεσμα, η ουλοποίηση μειώνει την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου από τους πνεύμονες στην κυκλοφορία του αίματος και εμφανίζεται δυσκολία στη βαθιά αναπνοή. Το Nintedanib Viatris βοηθά στη μείωση της περαιτέρω δημιουργίας ουλών και της σκλήρυνσης των πνευμόνων.

Άλλες χρόνιες ινωτικές διάμεσες πνευμονοπάθειες (ILDs) με προοδευτικό φαινότυπο σε ενήλικες

Εκτός από την IPF, υπάρχουν και άλλες παθήσεις στις οποίες ο ιστός στους πνεύμονές σας υφίσταται πάχυνση, σκλήρυνση και ουλοποίηση με τον χρόνο (ίνωση των πνευμόνων) και αυτό συνεχώς επιδεινώνεται (προοδευτικός φαινότυπος). Παραδείγματα τέτοιων παθήσεων είναι η πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας, οι αυτοάνοσες διάμεσες πνευμονοπάθειες (π.χ. η διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με ρευματοειδή αρθρίτιδα), η ιδιοπαθής μη ειδική διάμεση πνευμονία, η αταξινόμητη ιδιοπαθής διάμεση πνευμονία και άλλες ILD. Το Nintedanib Viatris βοηθά στη μείωση της περαιτέρω δημιουργίας ουλών και της σκλήρυνσης των πνευμόνων.

Κλινικά σημαντικές, προοδευτικές ινωτικές διάμεσες πνευμονοπάθειες (ILDs) σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 17 ετών

Πνευμονική ίνωση μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με παιδική διάμεση πνευμονοπάθεια (chILD). Όταν συμβαίνει αυτό, ο ιστός στους πνεύμονες των παιδιών και των εφήβων υφίσταται πάχυνση, σκλήρυνση και ουλοποίηση με τον χρόνο. Το Nintedanib Viatris βοηθά στη μείωση της περαιτέρω δημιουργίας ουλών και της σκλήρυνσης των πνευμόνων.

Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω

Η συστηματική σκλήρυνση (SSc), γνωστή επίσης και ως σκληρόδερμα (και νεανική συστηματική σκλήρυνση σε παιδιά και εφήβους), είναι μία σπάνια χρόνια αυτοάνοση νόσος, η οποία προσβάλλει τον συνδετικό ιστό σε πολλά μέρη του σώματος. Η SSc προκαλεί ίνωση (ουλοποίηση και σκλήρυνση) του δέρματος και άλλων εσωτερικών οργάνων, όπως οι πνεύμονες. Όταν οι πνεύμονες πάσχουν από ίνωση, αυτό ονομάζεται διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD), και έτσι η πάθηση ονομάζεται SSc-ILD. Η ίνωση στους πνεύμονες μειώνει την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στην κυκλοφορία του αίματος, και η αναπνευστική ικανότητα μειώνεται. Το Nintedanib Viatris βοηθά στη μείωση της περαιτέρω δημιουργίας ουλών και σκλήρυνσης των πνευμόνων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nintedanib Viatris

Μην πάρετε το Nintedanib Viatris

- εάν είστε έγκυος,
- σε περίπτωση αλλεργίας στη νιντεδανίμπη, τα φυστίκια ή τη σόγια ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Nintedanib Viatris,

- εάν έχετε ή είχατε προβλήματα με το ήπαρ,
- εάν έχετε ή είχατε προβλήματα με τους νεφρούς σας ή εάν έχει ανιχνευτεί αυξημένη ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα σας,
- εάν έχετε ή είχατε προβλήματα αιμορραγίας,
- εάν λαμβάνετε φάρμακα που αραιώνουν το αίμα (όπως η βαρφαρίνη, η φαινοπροκουμόνη ή η ηπαρίνη) για την πρόληψη της πήξης του αίματος,
- εάν παίρνετε πιρφενιδόνη καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας, ναυτίας, εμέτου και ηπατικών προβλημάτων,
- εάν έχετε ή είχατε προβλήματα με την καρδιά σας (για παράδειγμα μια καρδιακή προσβολή),
- εάν έχετε πρόσφατα υποβληθεί σε εγχείρηση. Η νιντεδανίμπη μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο επουλώνονται τα τραύματά σας. Συνεπώς, η θεραπεία σας με το Nintedanib Viatris συνήθως θα διακόπτεται προσωρινά εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε να ξαναρχίσετε τη θεραπεία σας με αυτό το φάρμακο.
- εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση,
- εάν έχετε παθολογικά υψηλή πίεση στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων (πνευμονική υπέρταση),
- εάν έχετε ή είχατε ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.

Με βάση αυτές τις πληροφορίες, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει κάποιες εξετάσεις αίματος, για παράδειγμα να ελέγξει τη λειτουργία του ήπατός σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων μαζί σας και θα αποφασίσει εάν μπορείτε να λάβετε το Nintedanib Viatris.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο,

- εάν εμφανίσετε διάρροια. Η έγκαιρη θεραπεία της διάρροιας είναι σημαντική (βλ. παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»),
- εάν κάνετε εμετό ή αισθανθείτε αδιαθεσία (ναυτία),
- εάν έχετε ανεξήγητα συμπτώματα όπως κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού μέρους των ματιών σας (ίκτερο), σκουρόχρωμα ή καφέ (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, πόνο στην επάνω δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου (κοιλιακής χώρας) σας, αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα από το φυσιολογικό, ή αίσθημα κόπωσης. Αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα σοβαρών ηπατικών προβλημάτων,
- εάν εμφανίσετε σοβαρό πόνο στο στομάχι σας, πυρετό, ρίγη, αδιαθεσία, εμετό ή σπασμό των κοιλιακών τοιχωμάτων ή τυμπανισμό, διότι αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα διάτρησης στο τοίχωμα του εντέρου σας («διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα»). Επίσης,

ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε πεπτικά έλκη ή εκκολπωματική νόσο στο παρελθόν, ή λαμβάνετε ταυτόχρονη θεραπεία με αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και του οιδήματος) ή στεροειδή (που χρησιμοποιούνται για φλεγμονή και αλλεργίες), καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον συγκεκριμένο κίνδυνο,

- εάν εμφανίσετε έναν συνδυασμό σοβαρού πόνου ή κράμπας στο στομάχι σας, κόκκινου αίματος στα κόπρανα ή διάρροιας, διότι αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα μιας φλεγμονής του εντέρου από ανεπαρκή παροχή αίματος,
- εάν εμφανίσετε πόνο, διόγκωση, ερυθρότητα, θερμότητα ενός μέλους, διότι αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα ενός θρόμβου αίματος σε μια από τις φλέβες σας (ένα είδος αιμοφόρου αγγείου),
- εάν νιώσετε πίεση ή πόνο στον θώρακα, συνήθως στην αριστερή πλευρά του σώματος, πόνο στον αυχένα, το σαγόι, τον ώμο ή τον βραχίονα, ταχύ καρδιακό ρυθμό, λαχάνιασμα, ναυτία, εμετό, διότι αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα καρδιακής προσβολής,
- εάν έχετε οποιαδήποτε μείζονα αιμορραγία,
- εάν παρουσιάσετε μώλωπες, αιμορραγία, πυρετό, κόπωση και σύγχυση. Αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη βλάβης στα αιμοφόρα αγγεία, γνωστής ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA),
- εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, διαταραχές στην όραση, σύγχυση, επιληπτική κρίση ή άλλες νευρολογικές διαταραχές, όπως αδυναμία σε ένα χέρι ή πόδι, με ή χωρίς υψηλή αρτηριακή πίεση. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας εγκεφαλικής πάθησης που ονομάζεται σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES).

Παιδιά και έφηβοι

Το Nintedanib Viatris δεν πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιεί τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις τουλάχιστον κάθε 6 μήνες μέχρι να ολοκληρωθεί η ανάπτυξη των δοντιών και να παρακολουθεί την ανάπτυξή σας ετησίως (απεικόνιση οστών) για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Άλλα φάρμακα και Nintedanib Viatris

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων βοτάνων και φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς συνταγή.

Το Nintedanib Viatris μπορεί να αλληλεπιδράσει με ορισμένα άλλα φάρμακα. Τα ακόλουθα φάρμακα αποτελούν παραδείγματα που ενδέχεται να αυξήσουν τα επίπεδα της νιντεδανίμπης στο αίμα σας, και επομένως ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»):

- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (κετοконаζόλη)
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (ερυθρομυκίνη)
- ένα φάρμακο που επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα (κυκλοσπορίνη)

Τα ακόλουθα φάρμακα αποτελούν παραδείγματα που ενδέχεται να μειώσουν τα επίπεδα της νιντεδανίμπης στο αίμα σας, και επομένως ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Nintedanib Viatris:

- ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης (ριφαμπικίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη)
- ένα βότανο για τη θεραπεία της κατάθλιψης (βαλσαμόχορτο)

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της κύησης, διότι μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας και να προκαλέσει συγγενείς ανωμαλίες.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Nintedanib Viatris, πρέπει να έχετε κάνει τεστ εγκυμοσύνης, ώστε να διασφαλιστεί ότι δεν είστε έγκυος. Παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Αντισύλληψη

- Οι γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν μία υψηλής αποτελεσματικότητας μέθοδο αντισύλληψης για την αποφυγή κύησης όταν αρχίζουν να παίρνουν το Nintedanib Viatris, κατά τη διάρκεια λήψης του Nintedanib Viatris και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας ποιες είναι οι καταλληλότερες για εσάς μέθοδοι αντισύλληψης.
- Ο έμετος και/ή η διάρροια ή άλλες γαστρεντερικές καταστάσεις μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση των από στόματος ορμονικών αντισυλληπτικών, όπως τα αντισυλληπτικά χάπια, και μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητά τους. Κατά συνέπεια, εάν παρουσιάσετε τέτοιες καταστάσεις, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για να συζητήσετε σχετικά με μια εναλλακτική, καταλληλότερη μέθοδο αντισύλληψης.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Nintedanib Viatris.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Nintedanib Viatris επειδή ενδέχεται να υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στο παιδί που θηλάζει.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Nintedanib Viatris ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε αδιαθεσία.

Το Nintedanib Viatris περιέχει λεκιθίνη σόγιας

Σε περίπτωση αλλεργίας στη σόγια ή τα φυστίκια, μην πάρετε αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 2, κάτω από τον τίτλο «Μην πάρετε το Nintedanib Viatris»).

3. Πώς να πάρετε το Nintedanib Viatris

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πάρτε τα καψάκια δύο φορές την ημέρα με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών την ίδια περίπου ώρα της ημέρας, για παράδειγμα ένα καψάκιο το πρωί και ένα καψάκιο το βράδυ. Αυτό διασφαλίζει ότι διατηρείται μια σταθερή ποσότητα νιντεδανίμπης στην κυκλοφορία του αίματός σας. Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με νερό και μη μασάτε τα καψάκια. Συνιστάται να λαμβάνετε τα καψάκια με τροφή, δηλ. κατά τη διάρκεια ή αμέσως πριν ή μετά από ένα γεύμα. Μην ανοίγετε ή συνθλίβετε το καψάκιο (βλ. παράγραφο 5, κάτω από τον τίτλο «Πώς να φυλάσσετε το Nintedanib Viatris»). Για την ευκολότερη κατάποση, μπορείτε να παίρνετε τα καψάκια μαζί με μια μικρή ποσότητα (ένα κουταλάκι του γλυκού) μαλακής τροφής κρύας ή σε θερμοκρασία δωματίου, όπως πουρέ μήλου ή κρέμα σοκολάτας. Καταπιείτε αμέσως και μη μασάτε το καψάκιο, για να διασφαλίσετε ότι θα παραμείνει άθικτο.

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο των 100 mg ή ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα (συνολικά 200 mg ή 300 mg την ημέρα).

Μην πάρετε μεγαλύτερη δόση από τη συνιστώμενη δόση των 200 mg ή 300 mg την ημέρα.

Εάν δεν ανέχεστε τη συνιστώμενη δόση (βλέπε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στην παράγραφο 4), ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει την ημερήσια δόση του Nintedanib Viatris ή να σας συμβουλεύσει να σταματήσετε να παίρνετε το Nintedanib Viatris. Μη μειώσετε τη δόση ή σταματήσετε τη θεραπεία από μόνοι σας χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας το βάρος του ασθενούς είναι κάτω από 13,5 kg.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.

Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση καθώς προχωρά η θεραπεία. Εάν δεν ανέχεστε τη συνιστώμενη δόση καψακίων Nintedanib Viatris την ημέρα (βλ. πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στην παράγραφο 4), ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει την ημερήσια δόση του Nintedanib Viatris.

Μην μειώνετε τη δόση ή διακόπτετε τη θεραπεία μόνοι σας χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας.

Δοσολόγηση με βάση το βάρος για τα καψάκια νιντεδανίμπης σε παιδιά και εφήβους:

Εύρος βάρους σε κιλά (kg)	Δόση νιντεδανίμπης σε χιλιοστόγραμμα (mg)
13,5 - 22,9 kg	50 mg (δύο καψάκια των 25 mg [#]) δύο φορές την ημέρα
23,0 - 33,4 kg	75 mg (τρία καψάκια των 25 mg [#]) δύο φορές την ημέρα
33,5 - 57,4 kg	100 mg (ένα καψάκιο των 100 mg ή τέσσερα καψάκια των 25 mg [#]) δύο φορές την ημέρα
57,5 kg και άνω	150 mg (ένα καψάκιο των 150 mg ή έξι καψάκια των 25 mg [#]) δύο φορές την ημέρα

[#]Το Nintedanib Viatris διατίθεται μόνο σε μαλακά καψάκια των 100 mg και των 150 mg. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατή η χορήγηση του Nintedanib Viatris σε παιδιατρικούς ασθενείς για τους οποίους απαιτείται δόση μικρότερη από μια πλήρη δόση των 100 mg. Εάν απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα προϊόντα νιντεδανίμπης που προσφέρουν αυτή την επιλογή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Nintedanib Viatris από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Nintedanib Viatris

Μην πάρετε δύο καψάκια μαζί εάν ξεχάσετε να πάρετε την προηγούμενη δόση. Πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση του Nintedanib Viatris όπως έχει προγραμματιστεί στην επόμενη προγραμματισμένη ώρα που συνιστά ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Nintedanib Viatris

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Nintedanib Viatris χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο καθημερινά, για όσο καιρό σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πρέπει να προσέχετε ιδιαίτερα εάν εμφανίσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Nintedanib Viatris:

Διάρροια (πολύ συχνή, μπορεί να επηρεάσει πάνω από 1 στα 10 άτομα):

Η διάρροια μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση: απώλεια υγρών και σημαντικών αλάτων (ηλεκτρολυτών, όπως νάτριο ή κάλιο) από τον οργανισμό σας. Στα πρώτα συμπτώματα διάρροιας πιείτε άφθονα υγρά και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Ξεκινήστε κατάλληλη αντιδιαρροϊκή αγωγή, π.χ. με λοπεραμίδη, όσο το δυνατόν πιο γρήγορα.

Οι παρακάτω άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια.

Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF)

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)

- Αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία)
- Πόνος στο κάτω μέρος του σώματος (κοιλιά)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Εμετός
- Απώλεια της όρεξης
- Μείωση του βάρους
- Αιμορραγία
- Εξάνθημα
- Κεφαλαλγία

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Παγκρεατίτιδα
- Φλεγμονή του παχέος εντέρου
- Σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοκυτοπενία)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Ίκτερος, δηλ. κίτρινο χρώμα του δέρματος και του λευκού μέρους των ματιών λόγω υψηλών επιπέδων χολερυθρίνης
- Κνησμός
- Καρδιακή προσβολή
- Τριχόπτωση (αλωπεκία)
- Αυξημένη ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα σας (πρωτεϊνουρία)

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Νεφρική ανεπάρκεια
- Διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί)
- Μία εγκεφαλική πάθηση με συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, διαταραχές στην όραση, σύγχυση, επιληπτική κρίση ή άλλες νευρολογικές διαταραχές, όπως αδυναμία σε ένα χέρι ή πόδι, με ή χωρίς υψηλή αρτηριακή πίεση (σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας)

Άλλες χρόνιες ινωτικές διάμεσες πνευμονοπάθειες (ILDs) με προοδευτικό φαινότυπο

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)

- Αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία)
- Εμετός
- Απώλεια της όρεξης
- Πόνος στο κάτω μέρος του σώματος (κοιλιά)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Μείωση του βάρους
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Αιμορραγία
- Σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- Εξάνθημα
- Κεφαλαλγία

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Παγκρεατίτιδα
- Φλεγμονή του παχέος εντέρου
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοκυτοπενία)
- Ίκτερος, δηλ. κίτρινο χρώμα του δέρματος και του λευκού μέρους των ματιών λόγω υψηλών επιπέδων χολερυθρίνης
- Κνησμός
- Καρδιακή προσβολή
- Τριχόπτωση (αλωπεκία)
- Αυξημένη ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα σας (πρωτεϊνουρία)

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Νεφρική ανεπάρκεια
- Διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί)
- Μία εγκεφαλική πάθηση με συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, διαταραχές στην όραση, σύγχυση, επιληπτική κρίση ή άλλες νευρολογικές διαταραχές, όπως αδυναμία σε ένα χέρι ή πόδι, με ή χωρίς υψηλή αρτηριακή πίεση (σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας)

Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD)

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)

- Αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία)
- Εμετός
- Πόνος στο κάτω μέρος του σώματος (κοιλιά)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Αιμορραγία
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Απώλεια της όρεξης
- Μείωση του βάρους
- Κεφαλαλγία

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Φλεγμονή του παχέος εντέρου
- Σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοκυτοπενία)
- Εξάνθημα
- Κνησμός

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Καρδιακή προσβολή
- Παγκρεατίτιδα
- Ίκτερος, δηλ. κίτρινο χρώμα του δέρματος και του λευκού μέρους των ματιών λόγω υψηλών επιπέδων χολερυθρίνης

- Διεύρυνση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακός διαχωρισμός)
- Τριχόπτωση (αλωπεκία)
- Αυξημένη ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα σας (πρωτεϊνουρία)
- Μία εγκεφαλική πάθηση με συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, διαταραχές στην όραση, σύγχυση, επιληπτική κρίση ή άλλες νευρολογικές διαταραχές, όπως αδυναμία σε ένα χέρι ή πόδι, με ή χωρίς υψηλή αρτηριακή πίεση (σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας)

Ινωτικές διάμεσες πνευμονοπάθειες (ILDs) σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους ήταν παρόμοιες με τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες ασθενείς.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Nintedanib Viatris

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η κυψέλη που περιέχει τα καψάκια έχει ανοιχθεί ή ότι κάποιο καψάκιο έχει σπάσει. Εάν έρθετε σε επαφή με το περιεχόμενο του καψακίου, πλύνετε αμέσως τα χέρια σας με άφθονο νερό (βλ. παράγραφο 3).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Nintedanib Viatris

- Η δραστική ουσία είναι η νιντεδανίμη.
Κάθε μαλακό καψάκιο Nintedanib Viatris περιέχει εσυλική νιντεδανίμη ισοδύναμη με 100 mg νιντεδανίμης.
Κάθε μαλακό καψάκιο Nintedanib Viatris περιέχει εσυλική νιντεδανίμη ισοδύναμη με 150 mg νιντεδανίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Περιεχόμενο καψακίου: Μέσης αλυσίδας τριγλυκερίδια, γλυκερίδια λαουρικής πολυαιθυλενογλυκόλης, λεκιθίνη σόγιας (E322).
Κέλυφος καψακίου: Ζελατίνη, γλυκερίνη (E422), διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Μαύρη εκτύπωση: λάκκα, οξείδιο του σιδήρου μέλαν (E172), υδροξείδιο του αμμωνίου, προπυλενογλυκόλη (E1520).

Εμφάνιση του Nintedanib Viatris και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα μαλακά καψάκια Nintedanib Viatris 100 mg είναι ροδακινί χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης, με τυπωμένη την ένδειξη «JF1» και διαστάσεις περίπου 16 mm x 16 mm.

Τα μαλακά καψάκια Nintedanib Viatris 150 mg είναι καφέ χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης, με τυπωμένη την ένδειξη «JF2» και διαστάσεις περίπου 18 mm x 7 mm.

Το Nintedanib Viatris διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης μονάδων δόσης που περιέχουν 30 x 1 ή 60 x 1 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

Mylan Germany GmbH,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Γερμανία

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
Komarom
2900, Ουγγαρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: +36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0) 20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ
Tel: +372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 214 127 200

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 40 8000

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S. r.l.
Tel: +39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.